ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

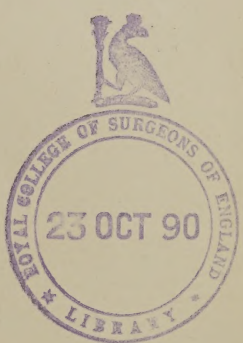
DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

V.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1890.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

DER

PHARMAKOLOGISCHEN SECTION

DES

ZEHNTEN INTERNATIONALEN MEDICINISCHEN
CONGRESSES ZU BERLIN

GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

Seite

I. Ueber die Wirkungen des Urans von Jacob Woroschilsky.

I. Historisches 1
II. Physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze 8
III. Wirkung des Uranoxydnitrats 11
1. Bei Application per os 11
2. Bei subcutaner Application 16
IV. Darstellung und chemische Eigenschaften des weinsauren Uranoxydnatrons 18
V. Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons 19
1. Auf Säugethiere 19
a) Bei Application per os 19
b) Bei subcutaner Application 21
c) Bei intravenöser Injection 27
2. Auf Vögel 29
a) Bei Application per os 29
b) Bei subcutaner Application 29
3. Auf Frösche 30
4. Auf Würmer 31
VI. Locale Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons 31
1. Wirkung auf Flimmerepithelien 31
2. Wirkung auf den Muskel 32
3. Wirkung auf motorische Nerven 32
4. Wirkung auf das Herz 33
5. Wirkung auf die Gefässe 35
6. Wirkung auf das Blut 36
VII. Resorption und Ausscheidung des Urans 38
VIII. Zusammenfassung der Ergebnisse 39

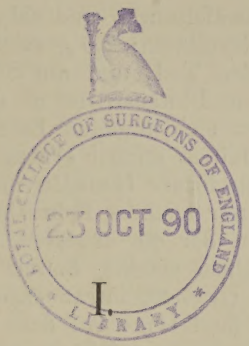
II. Ueber die Wirkungen des Wolframs von Jacob Bernstein-Kohan.

Einleitung 42
I. Historisches 46
II. Chemisches aus der bisherigen Literatur 48
III. Toxikologisches aus der bisherigen Literatur 60
IV. Eigene chemische Vorversuche 66
V. Eigene Thierversuche 80
A. Allgemeinerscheinungen bei Kaltblütern 81
1. Versuche an Fröschen 81
2. Versuche an Waldschnecken 84
3. Versuche an Ascaris nigro-venosa 85

Seite
4. Versuche an Paramäcien 86
5. Versuche an Darmwürmern 86
B. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern 87
1. Versuche an Ratten 87
2. Versuche an Kaninchen 91
3. Versuche an Katzen 96
4. Versuche an Hunden 100
5. Versuche an Hähnen 103
C. Blutdruckversuche 105
D. Versuche an überlebenden durchströmten Organen von Warmblütern 108
E. Versuche am Williams'schen Apparat 110
F. Versuche über die Wirkungen des Wolframs auf die Hautsensibilität 112
G. Versuche über die Wirkung des Wolframs auf die Muskelerregbarkeit 114
H. Versuche über die Ausscheidung und den Verbleib des Wolframs im Organismus 115
1. Im Harn 116
2. Im Koth 117
3. Im Erbrochenen 117
4. Im Blut 117
5. Im Intestinaltractus 118
6. In der Leber 119
7. In den Nieren 119
8. In den Knochen 120
9. In den Muskeln 120
10. Im Centralnervensystem 121
11. In der Haut 121
12. In der Milz 121
13. In Herz und Lungen 122
VI. Ergebnisse 122

III. Ueber die Wirkungen der Urechites suberecta von Michael Minkiewicz.

I. Historisches und Botanisches 127
II. Chemisches 128
III. Pharmakologisches 133
A. Die Versuche früherer Experimentatoren 133
B. Eigene Versuche 134
1. Allgemeinerscheinungen und Bestimmung der tödtlichen Dosen 135
2. Wirkung auf das Blut 141
3. Wirkung auf das Herz 141
a) Versuche am Froschherzen 144
b) Versuche an Warmblüterherzen 149
4. Einwirkung auf das Blut 154
5. Einwirkung auf das Nervensystem 164
a) Centralnervensystem 164
b) Peripheres Nervensystem 166
6. Einwirkung auf den Muskel 167
7. Einwirkung auf den Intestinaltractus 168
8. Einfluss auf die Speichelsecretion 172
9. Antidotarische Wirkung 174
IV. Therapeutisches 175



I.

Ueber die Wirkung des Urans.

Von

Jacob Woroschilsky aus Odessa.

I. Historisches.

Es war 1889 gerade 100 Jahre her, seit der Berliner Chemiker Martin Heinrich Klaproth[1]) in der böhmischen Pechblende das Uran entdeckt hat. Ausser in dem genannten Erz wurde es ferner in Sachsen und Böhmen im Uranglimmer, Uranocker und Uranvitriol gefunden. Im Jahre 1841 ist es von dem soeben verstorbenen Eug. M. Peligot rein dargestellt worden als ein grauweisses, an der Luft anlaufendes Metall von 18,4 specifischem Gewicht, welches in starker Glühhitze schmilzt und an der Luft, in Pulverform erhitzt, unter starkem Funkensprühen verbrennt. Sein Atomgewicht beträgt 239,0. Nach Lothar Meyer und Mendelejew gehört es in die von Chrom, Molybdän und Wolfram gebildete Gruppe des periodischen Systems. Es bildet ähnlich den Chromverbindungen Oxydulsalze, Oxydsalze, uransaure Salze, Uranate genannt, und Doppelsalze. Einige Salze des Urans fanden schon längst ihre Verwerthung in der Technik, besonders bei der Glasfabrication, und werden in der letzten Zeit auch in der Photographie angewandt.

Es fehlte auch nicht im Laufe der Zeit an pharmakologischen Studien über unser Metall. Der erste, welcher mit Uransalzen an Thieren experimentirte, war Johann Friedrich Gmelin[2]) im Jahre 1824. Er verabreichte nach L. Lewin[3]) seinen Versuchsthieren in-

[1]) In demselben Jahre entdeckte Klaproth auch die Zirkonerde. Die Stätte, an welcher er diese beiden, sowie andere wichtige Entdeckungen gemacht hat, ist noch jetzt erhalten; es ist das von Prof. A. W. v. Hofmann bewohnte Haus Dorotheenstrasse Nr. 10. Ernst v. Meyer giebt in seiner Geschichte der Chemie (p. 322) wohl irrthümlich 1798 als Entdeckungsjahr des Urans an.

[2]) Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians etc. Tübingen 1824. Diese interessante Schrift war in Dorpat leider nicht zu beschaffen.

[3]) Lehrbuch der Toxikologie, 1885, p. 162.

nerlich salzsaures, schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd, und gelangte zu folgenden Resultaten: 2,0 g salzsaures Uranoxyd bewirkten bei einem Kaninchen den Tod, und die Section erwies eine Magenentzündung, sowie viele Blutaustritte in den Geweben. 0,3—0,9 g Uranoxydsulfat erwiesen sich dagegen beim Hunde ganz ohne Wirkung. 3,2 g Uranoxydnitrat endlich erzeugten nur öfteres Erbrechen. Nach Husemann[1]) sah ferner Gmelin nach Verabreichung von 0,9 bis 3,6 g Uranchlorür nur leichtes Erbrechen.

Chittenden aber, der die neuesten, unten noch zu besprechenden Studien mit Uransalzen machte, betont am Anfange seiner Arbeit, dass Gmelin nur mit Uranoxydnitrat experimentirte; nach der Angabe von Chittenden fand Gmelin, dass 0,9 g dieses Salzes per os von keiner Wirkung war; dass 3,75 g per os nur Erbrechen nach mehr als 1 Stunde erzeugte; dass 2,04 g per os ein Kaninchen in 52 Stunden (durch Herzlähmung) tödtete und endlich 0,18 g Uranoxydnitrat, in die Jugularis eines Kaninchens injicirt, den sofortigen Tod zur Folge hatte. Wenn die Angaben über Gmelin's Versuche aber auch ein wenig von einander abweichen, ersehen wir doch aus denselben, dass dieser Autor relativ grosse Dosen fast wirkungslos fand.

Eine zweite, viel interessantere physiologische Arbeit über Uran lieferte Leconte[2]) im Jahre 1851. Auch diese Schrift war leider in Dorpat nicht zu haben, und wir mussten uns daher mit den in Canstatt's[3]) Jahresberichten und Schmidt's[4]) Jahrbüchern gefundenen diesbezüglichen Referaten begnügen. Beide Referate stimmen völlig überein und enthalten im Wesentlichen Folgendes. Leconte verabreichte Hunden innerlich Uranoxydnitrat in einmaligen Dosen und fand, dass 1,0 g, ja schon 0,5 g dieses Salzes in wenigen Tagen den Tod zur Folge hatten. Grössere Hunde bekamen nach etwa 2 Stunden Erbrechen, welches Leconte auf eine Reizung der Magenschleimhaut und auf „Aufhebung der Chymification" zurückführt. Als das hervorragendste Symptom der Vergiftung hebt er jedoch hervor das Auftreten von viel Zucker im Harn in den 2 oder 3 ersten Tagen, worauf eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen und gleichzeitige Stuhlverstopfung folgte. Pathologisch-anatomisch constatirte er eine sehr starke Füllung des rechten Herzens, der Lungenarterien, der grossen Hohlvenen, sowie viele kleine seröse und blutige Ergüsse in verschiedenen Geweben. Leconte will den gesammten Symptomencomplex in der Weise erklären, dass das Uran eine Contraction der Lungengefässe bewirke, wodurch die Communication zwischen Lungenarterien und Lungenvenen sehr stark erschwert werden soll. Diese Circulationsstörung führe nach sich eine sehr erhebliche Stauung im Gebiete des rechten Herzens, sowie der grossen Hohlvenen, und mit dieser venösen Stauung bringt er die serösen und blutigen Ergüsse, die er bei der Section consta-

[1]) Th. und A. Husemann, Handb. der Toxikologie, 1862, p. 939.

[2]) Résumé des experiences sur l'azotate d'uranium. Gaz. méd. de Paris 1854, Nr. 13, p. 196; Gaz. des Hôp. 184, Nr. 40.

[3]) Canstatt's Jahresberichte über die Fortschritte der gesammten Medicin 1854, Bd. **5**, p. 108.

[4]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, 1854, Bd. **83**, p. 22.

tirte, in Zusammenhang. Die venöse Stauung bedinge auch den Tod entweder durch die daraus resultirenden inneren Blutungen oder, wenn die Gefässwände stark genug sind, um „die enorme Pressung auszuhalten", durch Asphyxie. Auch das Auftreten von Zucker im Harn stellt er in Abhängigkeit von diesen venösen Stauungen und den begleitenden Respirationsstörungen. Durch letztere werde die normal im Organismus vor sich gehende Zerstörung des Zuckers stark behindert, und der Zucker erscheine daher unverändert im Harn. Gegen diese Erklärung der Glycosurie erhebt der Referent der Canstatt's Jahresberichte, der bekannte (ältere) C. Falck, Widerspruch, indem er sich auf die Untersuchungsergebnisse von Frerichs und Städeler stützt. Letztere Forscher haben die Frage über den Zusammenhang[1]) von Respirationsstörungen mit dem Auftreten von Zucker im Harn experimentell geprüft und fanden, dass bei Respirationsstörungen im Harn wohl eine Substanz auftritt, die CuO reducirt, dass diese Substanz aber durchaus kein Zucker, sondern Allantoin sei. Die Stuhlverstopfung seiner Versuchsthiere erklärt Leconte als eine Lähmung der Darmmusculatur durch das Uran, und die im späteren Verlauf der Vergiftung auftretende Anurie bezieht er zum Theil auf directe Einwirkung der Uransalze auf die Nieren, zum Theil auch darauf, dass den Nieren im Höhestadium der Vergiftung kein Blut mehr zugeführt werde. Hiermit schliesst Leconte seine werthvolle Arbeit, ohne jedoch des etwaigen Auftretens von nervösen Erscheinungen nach der Uranvergiftung Erwähnung zu thun, ohne Angaben über die Gewichtsverhältnisse der Thiere vor und nach der Vergiftung zu bringen und ohne nähere Beschreibung der Nierenveränderungen.

Die nächstfolgende experimentelle Arbeit über die Wirkung der Uransalze lieferte 1867 Rabuteau[2]). Dieser Forscher gelangte zu ganz entgegengesetzten Resultaten als Leconte. Leider berichtet er aber nur über einen einzigen Versuch, und scheint nur auf Grundlage dieses einen seine Schlüsse zu ziehen. Er verabreichte einem Hunde per os in steigenden Dosen im Laufe von 3 Tagen im Ganzen 3,75 g essigsauren Uranoxyd. Der Hund erbrach regelmässig 1¼ Stunde nach jeder Application wässerige Flüssigkeit. In den ersten 3 bis 4 Tagen war sonst nichts Auffallendes an ihm zu bemerken. Dann aber trat Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit bis zur vollständigen Nahrungsverweigerung, reichlicher schleimiger Durchfall und grosser Durst auf. Die Athmung wurde ein wenig ausgiebiger und etwas frequenter. Diese Erscheinungen dauerten in gleicher Weise fort, bis endlich am 10. Tage der Tod eintrat. Rabuteau untersuchte jeden Tag den Harn auf das sorgfältigste, fand aber darin kein einziges Mal Zucker oder Eiweiss. Bei der Obduction constatirte er eine sehr erhebliche Stauung im rechten Herzen und in den grossen venösen Gefässen, zahlreiche Ecchymosen im grossen Netz und im Mesenterium, ausgedehnte Blutungen in der Magenschleimhaut, mässigen Blutreichthum der Nieren und Leersein der Blase. Er versuchte auch

[1]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, Bd. 85, p. 146.

[2]) Éléments de Toxicologie et de médecine légale par A. Rabuteau. Paris. Deuxième Edition, p. 849.

das Uran im Harn und in der Galle nachzuweisen; die Harnuntersuchung fiel aber negativ aus. In der Galle dagegen gelang es ihm wohl, Spuren von Uran nachzuweisen.

Im Edinburgh Medical and Surgical Journal Vol. **15**, p. 867 erwähnt ein gewisser Hughes eine Arbeit über Uran von Edward Blake. Dieser soll an 3 Menschen und 19 Thieren experimentirt und in Uebereinstimmung mit Rabuteau in keinem dieser Fälle Zuckerausscheidung beobachtet haben[1]). Leider war es mir unmöglich, die betreffende Arbeit oder auch nur ein genaueres Referat darüber in die Hände zu bekommen, so dass ich mich auf die blosse Erwähnung der Thatsache beschränken muss.

Die Leconte'schen Versuchsergebnisse gaben der homöopathischen Schule Veranlassung, die Lehre aufzustellen, dass Uran ein specifisches Mittel gegen Diabetes sei. Uebrigens erwähnt auch Hughes[2]) mehrere Fälle von Diabetes, die durch geringe Dosen von Uranoxydnitrat von 0,01—0,02 g täglich geheilt worden sein sollen. Einen dieser Fälle finden wir in Schmidt's Jahrbüchern (1875, Bd. **168**, p. 102) beschrieben als eine Beobachtung von Dr. R. J. Carey[3]). Es betraf eine 17jährige poliklinische Patientin, die nach Angabe Carey's ein ausgeprägtes Symptomenbild von Diabetes repräsentirt haben soll. Leider ist aber ein genauer Status praesens nicht geschildert. Carey verordnete ihr 3 Mal täglich eine wässerige Lösung von 0,01 g salpetersauren Uranoxyds und steigerte die Dose allmählig bis 0,02 g. Nach 14 Tagen kehrte die Patientin in angeblich völlig gesundem Zustande zurück. Nur eine geringe Muskelschwäche war noch vorhanden, und der Harn enthielt nur eine Spur Zucker und war von 1,021 specifischem Gewicht. Nachdem Patientin wieder längere Zeit weggeblieben war, erschien sie noch einmal bei Carey wegen einer geringen Erkältung, und er constatirte auch jetzt das Fehlen jeglicher Spur von Diabetes.

In den letzten Jahren erschienen endlich noch einige sehr werthvolle Arbeiten über das verschiedene Verhalten des Urans in rein chemischer, physiologisch-chemischer und pharmakologischer Beziehung. Ich erlaube mir, den Inhalt derselben in Kürze hier wiederzugeben.

Im Jahre 1885 publicirte Kowalewsky in der Zeitschrift für analytische Chemie Jahrg. **24**, S. 551—556 seine Resultate über die Untersuchung des essigsauren Uranoxyds als Reagens auf Eiweiss. Er fand, dass das genannte Salz eine bedeutend schärfere Reaction auf Eiweiss giebt als Essigsäure und Ferrocyankalium. Die Reaction sei auch viel prägnanter als die Farbenreaction auf Eiweiss mit Natronlauge und schwefelsaurem Kupfer. Kowalewsky meint daher mit Recht, dass das essigsaure Uranoxyd eines der feinsten Reagentien auf Eiweiss sei; es werde nur übertroffen von der Trichloressigsäure, die nach den Untersuchungen von Dr. Grossstern und Prof. Fudakowsky[4]), welche auch Kowalewsky bestätigt, den

[1]) Zeitschr. f. Biol. von Kühne und Voit, Bd. **25**, 1889, Heft 4, p. 513.
[2]) Lancet 13 june 1874; citirt nach Zeitschrift für Biologie l. c.
[3]) A case of diabetes mellitus. Lancet 1874, Vol. **1**, Nr. 24, June, p. 835.
[4]) Arbeiten aus dem medicin. Laboratorium der Warschauer Universität. Herausgeg. unter der Redaction von Prof. Nawrocky, 1878, 4. Heft. Russisch.

ersten Platz unter den Eiweissproben einnimmt. Wird jedoch der Uraneiweissniederschlag längere Zeit auf dem Filter gewaschen, so löst er sich spurenweise auf. Kowalewsky empfiehlt daher zur vollständigen Ausfällung des Eiweisses, einen kleinen Ueberschuss des Uransalzes zu nehmen, der das Auflösen des Niederschlags in Wasser verhindert. Zum Auswaschen des Niederschlags ist ausserdem Spiritus viel geeigneter. Kowalewsky erhielt ferner mit essigsaurem Uranoxyd einen Niederschlag nicht nur im Blutserum und Eiereiweiss, sondern auch in der Pericardiallymphe, im Humor aqueus, dem Filtrat des Corpus vitreum und der aus der Linse ausgepressten Flüssigkeit. Das Uran präcipitirt demnach also auch Globuline. Verdünnte Salpetersäure löst den durch essigsaures Uranoxyd bewirkten Eiweissniederschlag auf. Concentrirte Salpetersäure dagegen ruft in dieser Lösung sofort eine Trübung hervor, welche die bekannte charakteristische Reaction auf Albuminstoffe darstellt. Trotz der Eigenschaft, ein überaus feines Reagens auf Eiweiss zu sein, kann aber das essigsaure Uran nicht angewandt werden zur Eiweissbestimmung des Harns, oder wenigstens nicht direct, da es ja auch die Phosphate mitreisst, welche in jedem Harn in grosser Menge vorhanden sind.

Einige Jahre nach Kowalewsky veröffentlichten R. H. Chittenden und Henry H. Whitehouse[1]) ihre Resultate über die Untersuchung des Niederschlags, den Uranylnitrat in Eieralbuminlösung bewirkt. Sie fanden in dem Niederschlag 5,17—5,78 % Asche, welche aber im Wesentlichen aus U_3Os bestand, entsprechend im Mittel 4,6 % Uran. Die Resultate von Chittenden und Whitehouse stimmen zwar nicht mit denen von Kowalewsky überein, aber sie stimmen unter einander so gut, dass sie an Glaubwürdigkeit gewinnen. Jedenfalls zeigen sie, dass Uranylalbuminat eine constante Zusammensetzung hat, für welche sich die Formel berechnen lässt $(C_{72}H_{112}N_{18}SO_{22})_3 + U - H_6$. Diese Verbindung verlangt 4,73 % Uran. Sie untersuchten ferner den Niederschlag, welcher hervorgerufen wird durch Uranylnitrat in Myosinlösungen. Das Myosin stellten sie dar aus mit Wasser ausgewaschenem Rindfleisch durch Extraction mit 15%iger Salmiaklösung und Dialyse des Extracts. Zur Ausfällung der Metallverbindung diente eine Lösung von Myosin in 5%igem Salmiak. Das Uranylnitrat lieferte Fällungen mit 6,51 bis 9,24 % Uran, im Mittel mit 7,49 %.

Im Verein mit M. T. Hutchinson studirte Chittenden den Einfluss der Uransalze auf die amylolytische Wirkung des Speichels und die proteolytische Wirkung des Pepsin und Trypsin[2]). Sie fanden,

---

[1]) On some metallic compounds of albumin and myosin. Studies from the Laboratory of physiological chemistry, Sheffield school of Yale University **2,** 1887, p. 95. Referirt im Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, Bd. **17,** p. 12. Das Original dieser, sowie anderer Arbeiten über Uran war Prof. Chittenden so freundlich, zum Zweck meiner Arbeiten (später) einzusenden, wofür ihm hiermit bestens gedankt wird. (Die genannten Arbeiten sind Abdrücke aus den Transactions of the Connecticut Academy, sind aber gesondert in Buchform bei Tuttle, Morehouse & Taylor in New Haven 1887—1889 gedruckt und bilden einen stattlichen Band, der dem Laboratorium von Chittenden alle Ehre macht.)

[2]) Ibidem Vol **2,** 1887, p. 55. Referat in Maly's Jahresbericht der Thierchemie Bd. **17,** p. 475.

dass fast alle Uransalze (einfache wie Doppelsalze) einen mehr oder weniger ausgesprochenen hemmenden Einfluss auf die amylolytischen und proteolytischen Processe haben. Beim Ptyalin genügten schon 0,01 %ige Urannitratlösungen, um dessen Wirkung zu vermindern, während bei der Pepsin-Salzsäure und der alkalischen Trypsinlösung erst eine 0,5 %ige Lösung des Urannitrats den gleichen Erfolg hatte. Bei diesen Versuchen muss sich eine mehr oder weniger constante und unverdauliche Verbindung des Urans mit dem Eiweiss gebildet haben, sowie vielleicht etwas Pepsin mit niedergeschlagen worden sein, oder die Salzsäure wurde gebunden und die im Salze enthaltene, weniger verdauungskräftige Säure frei gemacht. In Gemeinschaft mit G. W. Cumins untersuchte Chittenden ferner den Einfluss des Urans auf den Gasstoffwechsel[1]). Vor dem Versuche liessen sie ein Kaninchen 3 Tage und mehr hungern. Der Versuch selbst dauerte 3 Tage. Sie setzen das Kaninchen mehrere Mal auf je ½ Stunde unter eine Glasglocke, durch welche mittelst Aspiratoren ein gleichmässiger Luftstrom unterhalten wurde; ⅖ der aspirirten Luft wurden durch Barytwasser geleitet und die hier absorbirte CO_2 durch Titriren bestimmt. Die dabei erhaltenen Resultate zeigten, dass das Uranoxydnitrat erst am dritten Tage seinen Einfluss auf den Stoffwechsel in einer Vermehrung der CO_2-Ausscheidung äussert. Diese Vermehrung der CO_2-Ausscheidung war verbunden mit einem geringen Steigen der Körpertemperatur. Der Vermehrung der CO_2-Ausscheidung der Körpertemperatur schien eine Verminderung dieser beiden Factoren vorherzugehen.

Die übrigen Untersuchungen mit den Uransalzen machte Chittenden im Verein mit Al. Lambert. Sie studirten zunächst den Einfluss des Urannitrats auf den Eiweissumsatz[2]). Sie fütterten zu diesem Behufe eine Hündin von 18,8 kg mit gemessenen Mengen einer Fleischnahrung, und nachdem sich das Stickstoffgleichgewicht eingestellt hatte, reichten sie derselben per os kleine Mengen Urannitrat.

Es stellte sich dabei folgendes Resultat heraus. In kleinen Dosen (0,070—0,075 g täglich) gereichtes Urinnitrat erhöht die tägliche Harnmenge um 14 % und das durchschnittliche specifische Gewicht des Harns von 1,0175 auf 1,0199; in grösseren Dosen (0,150 bis 0,225 g täglich) steigert es den Eiweissumsatz, und zwar die tägliche Durchschnittsmenge des ausgeschiedenen N um 1,282 %, des S um 3,652 % und des P um 4,870 %. Nach 0,320 g Urannitrat, die während 4 Tage refr. dosi gereicht wurden, trat Eiweiss im Harn auf, dessen Ausscheidung bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 13 Tage lang anhielt und dessen Menge durchschnittlich 0,3 % betrug. Nach 0,595 g Uranylnitrat, welche in 8 Tagen refr. dosi gereicht wurden, erschien auch Zucker im Harn und betrug 0,93 %. Die Ausscheidung desselben dauerte bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 6 Tage hinter einander und die

---

[1]) Ibidem Vol. **2**, 1887, p. 200. Referat im Jahresbericht für Thierchemie Bd. **17**, p. 342.

[2]) Ibidem Vol. **3**, 1889, p. 2. Ausführliches Referat in der Zeitschrift für Biologie von Kühne und Voit, Bd. **25**, 4. Heft, p. 516.

tägliche Zuckermenge stieg bis 1,16%, worauf sie wieder bis auf Spuren sank. Im Ganzen erhielt die Hündin in den ersten 9 Tagen 1,295 g Uranylnitrat, d. h. pro Kilo 0,050 Uranoxyd. Nach weiteren 10 Tagen bekam sie noch im Laufe einiger Tage refr. dosi 7,8 Uranylnitrat, worauf sie alsbald durch Chloroform getödtet und der Sectionsbefund aufgenommen wurde. Der Magen und Darm zeigten nichts Auffallendes. In der Leber constatirten sie mikroskopisch eine zellige Infiltration um die Blutgefässe und eine „Neigung der Leberzellen zum Zerfall". In den Nieren fanden sie ein ausgeprägtes Bild der acuten parenchymatösen Nephritis uud Glomerulonephritis.

Dieselben Autoren unternahmen sodann eine Reihe von Versuchen, um die toxische Wirkung des Urannitrats auf Thiere zu studiren. Acht Kaninchen vergifteten sie per os und eines durch subcutane Injection. Die Vergiftungen per os nahmen sie in der Weise vor, dass sie den Kaninchen täglich kleine Dosen von 0,050 bis 0,075 g Uranylnitrat verabreichten und, mit wenigen Ausnahmen, diese kleinen Dosen den Thieren fast unmittelbar bis zu deren Tode gaben. Auf diese Weise bekam ein Kaninchen während 17 Tagen im Ganzen 2,175 g Uranylnitrat, worauf es am nächsten Tage starb. Ein anderes Kaninchen erhielt in derselben Weise im Ganzen 1,350 g und starb am 12. Tage. Ein drittes war bereits nach im Ganzen 0,300 g Uranylnitrat am 8. Tage todt. Die folgenden Kaninchen bekamen noch weniger und starben merkwürdiger Weise noch rascher, so nach im Ganzen 0,225 g Uranylnitrat am 7. Tage, und endlich nach einer einmaligen Dosis von 0,050 g am 5. Tage. Dabei zeigten sämmtliche Versuchsthiere fast dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Krankheitsbild. Am 2. Tage war bereits stets Eiweiss im Harn zu constatiren, und dauerte dessen Ausscheidung die ganze Versuchszeit bis zum Tode des Thieres. Sein Gehalt betrug von Spuren bis höchstens 1,372%. Gegen den 4. Tag des Versuchs pflegte Zucker im Harn aufzutreten und blieb nur 3—5 Tage lang, worauf er wieder verschwand. Seine Menge betrug 0,04% bis höchstens 1,14%. In 2 Versuchen fehlte überhaupt der Zucker. Fast regelmässig verminderte sich die Harnmenge gegen Ende des Versuchs, und bei 2 Kaninchen (Versuch III und IV) trat sogar complete Anurie ein.

Es zeigten sich ausserdem bei den Kaninchen Erscheinungen seitens des Verdauungsapparates. Sie frassen nichts; einige bekamen zuletzt Diarrhöe; sie äusserten ferner sehr vermehrten Durst, magerten stark ab und boten endlich, besonders gegen Ende der Versuchszeit, sehr ausgesprochene nervöse Erscheinungen.

Letztere begannen mit einer Schwäche der Hinterbeine, welche allmählig aber den ganzen Körper ergriff. Die Bewegungen wurden immer träger, und leichtes Zittern begleitete dieselben. Darauf stellte sich eine complete Lähmung der Hinterbeine ein; die allgemeine Schwäche und Mattigkeit wurde immer ausgesprochener, so dass z. B. im Versuch IV das Thier schliesslich ganz bewegungslos, ohne auf Reize zu reagiren, mit trüben, thränenden Augen und stark erweiterten Pupillen da lag, bis es unmerklich verendete.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen betrifft,

so fanden Chittenden und Lambert fast in allen Fällen ein stark dilatirtes rechtes Herz, einen mässigen Blutreichthum der Leber, geringe parenchymatöse Degeneration der Leberzellen, blutreiche Nieren, ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis und auch Glomerulonephritis. Im Gehirn und Rückenmark constatirten sie eine etwas stärkere Blutfülle. Im Magendarmcanal dagegen fanden sie nichts wesentlich Abnormes, ausser einer geringen entzündlichen Röthung in 2 Fällen.

An einem Kaninchen (Versuch VII) versuchten sie nach dessen Tode den Glycogengehalt der Leber zu bestimmen. Sie verarbeiteten letztere lege artis und fanden, dass sie ganz frei von Kohlehydraten war. Der Diabetes hat also den ganzen Kohlehydratvorrath der Leber verzehrt, während neues Material der Leber nicht zugeführt werden konnte, wegen der durch das Uran stark darniederliegenden Verdauungskraft des Magen- und Pancreassaftes. Das stimmte auch zu dem Befund am Magen, welcher stets bei der Section stark gefüllt war, während die Därme im Gegensatz dazu leer waren.

Wie bereits oben erwähnt, vergifteten die letztgenannten Autoren ein Kaninchen auch durch subcutane Injection von Urannitrat (Versuch VIII). Sie injicirten demselben mit einem Male 0,230 g dieses Salzes, worauf es am 5. Tage starb. Am 2. Tage traten bereits im Harn Eiweiss (0,39 %) und Zucker (1,10 %) auf. Dann aber stellte sich eine complete Anurie ein. Analog den per os vergifteten zeigte auch dieses Kaninchen in der zweiten Hälfte der Versuchszeit grosse Schwäche, Somnolenz, stark herabgesetzte Reflexe und schliesslich totale Lähmung.

Pathologisch-anatomisch constatirten die Autoren ebenfalls einen ähnlichen Befund wie bei den anderen Kaninchen: Schlaffheit des Herzens; parenchymatöse Degeneration der Leberzellen mit kleinzelliger Infiltration des interlobulären Bindegewebes; acute parenchymatöse Nephritis und auch „Wucherung der Glomerulusepithelien“; ausserdem war bei diesem Kaninchen ein geringer Ascites und fleckweise Röthung im Rectum vorhanden.

Aus den Versuchen Chittenden's über die toxische Wirkung des Urannitrats hebe ich besonders hervor, dass er die einmalige innerliche Dosis von 0,05 g Uranylnitrat pro Kaninchen noch tödtlich fand, wobei dieselben typischen Krankheitserscheinungen sich geltend machten, wie nach einer 40 Mal grösseren Dosis.

II. Physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze.

Da die citirten Autoren hauptsächlich mit Uranoxydnitrat experimentirten, und da dieses Salz als Prototyp der Uranoxydsalze bezeichnet werden kann, so halte ich es für richtig, eine kurze physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze zu geben.

Die Uranoxydsalze oder Uranylsalze zeichnen sich durch ihre

charakteristische gelbe Farbe aus, die ein wenig ins Grünliche schillert. Sie krystallisiren leicht, ebenso wie einige ihrer Doppelsalze.

Die meisten derselben phosphoresciren und geben nach E. Becquerel, welcher das von phosphorescirenden Uranverbindungen ausgesandte Licht spectroskopisch untersuchte, eine Reihe von 5 bis 7 hellen und dunklen Bändergruppen in der Gegend zwischen C und F. Die Anordnung in jeder Gruppe ist jedoch von der in der Verbindung enthaltenen Säure abhängig und daher für verschiedene Säuren verschieden[1]). Fast alle Uranylsalze fluoresciren und zeigen eigenthümliche Absorptionsspectra, besonders wenn sie in gelöster Form daraufhin untersucht werden. Sie geben nämlich in gelöstem Zustande zwei wenig charakteristische Spectralstreifen bei F und löschen ausserdem das Blau aus. Viel charakteristischer sind die Absorptionsstreifen der Uranoxydulsalze, in welche die Oxydsalze sehr leicht durch Zink und Salzsäure übergeführt werden können; sie befinden sich im Grün und Orange. Ausserdem löschen auch sie das Blau aus. Die Absorptionsspectra sollen noch bei einer Concentration von 1 : 200 deutlich gesehen werden können[2]).

Die meisten Uranoxydsalze sind in Wasser löslich und schmecken dann sehr herb. Die in Wasser unlöslichen lösen sich gut in Salzsäure. Sie röthen Lackmus. Einige von ihnen, besonders schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd bräunen Curcuma. Das Nitrat sogar bei einer Verdünnung von 1 auf 10,000. Diese durch Uran bewirkte Bräunung liegt in der Mitte zwischen der durch Alkalien einerseits und durch Borsäure andererseits hervorgerufenen. Von der Reaction der Alkalien unterscheidet sie sich aber durch ihr Auftreten in schwach sauer reagirenden Lösungen, von der der Borsäure dadurch, dass sie auf Zusatz von freier Mineralsäure verschwindet[3]). Die Uranoxydsalze verlieren beim Glühen ihre Säure, wenn diese flüchtig ist, und hinterlassen bei Luftzutritt grünes Oxyduloxyd U_3O_8. Durch geeignete Reductionsmittel lassen sie sich leicht in Uranoxydulsalze überführen.

Reactionen. Die Uranoxydsalze bilden mit den Aetzalkalien (KOH, NaOH und NH_3) pomeranzengelbe Niederschläge von Uranoxyd-Alkali, die im Ueberschuss des Fällungsmittels unlöslich sind. Weinsäure verhindert die Fällung durch Alkalien, wenn letztere nicht im grossen Ueberschuss vorhanden sind. Kohlensaure Alkalien fällen gelbes kohlensaures Uranoxyd-Alkali, das im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich ist. Aus dieser Lösung lässt sich aber durch KOH oder NaOH alles Uranoxyd-Alkali als orangegelber Niederschlag abscheiden. Phosphorsaures Natron schlägt gelblichweisses phosphorsaures Uranoxyd nieder, welches unlöslich in Essigsäure, aber löslich in HCl ist. Auf dieser Eigenschaft des Urans beruht die qualitative und quantitative Nachweismethode der Phosphorsäure mit Hülfe von essigsaurem Uranoxyd. Oxalsaures Kali fällt aus concentrirten Lösungen gelbes oxalsaures Uranoxyd. Auch die alka-

[1]) Näheres darüber s. in den Jahresberichten über die Fortschritte der Chemie und verwandter Theile anderer Wissenschaften, 1872, p. 152.

[2]) Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft, 1875, Bd. 8, p. 1536.

[3]) Clemens Zimmermann, Ueber die Reaction der Uranylsalze auf Curcumapapier. Chem. Centralbl. 1880, p. 756.

lischen Erden fällen das Uranoxyd. Schwefelwasserstoff bewirkt keine Fällung, sondern nur eine grüne Färbung durch Reduction zu Oxydulsalz. Schwefelammonium fällt aus neutralen Uranoxydsalzen braunschwarzes Uranoxydsulfid, welches in kohlensaurem Ammon leicht löslich ist. Tinctura Gallarum und reine Gerbsäure bewirken einen dunkelbraunen Niederschlag. Cyankalium bringt ebenfalls eine gelbe Färbung hervor, welche im Ueberschuss des Fällungsmittels schwer löslich ist. Rhodankalium bringt in Uranoxydsalzlösungen keine Veränderung hervor. Durch Wasserstoffsuperoxyd entsteht in Uranylnitratlösung ein gelber Niederschlag[1]). Endlich bewirkt auch das wässerige Dimethylanilin in Uranoxydlösungen einen gelben, im Ueberschuss unlöslichen Niederschlag.

Das allerwichtigste Reagens auf Uran jedoch ist das Ferrocyankalium. Dasselbe erzeugt in Uranoxydsalzlösungen einen intensiv braunrothen Niederschlag und bei starker Verdünnung eine braunrothe Färbung, welche noch bei einer Verdünnung von 1 auf 100,000 deutlich wahrgenommen wird. Der Niederschlag löst sich leicht in verdünnter Salzsäure zum Unterschied von ähnlich aussehendem Ferrocyankupfer und mit schwach gelber Farbe in kohlensaurem Ammon. Wenn man nach Sergius Kern[2]) die Lösung des Ferrocyanurans in Salzsäure mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und einige Minuten lang kocht, so entsteht eine grüne Färbung. Er hält diese Grünfärbung für eine sehr charakteristische Reaction auf Uran.

III. Wirkung des Uranoxydnitrats.

Zum Zweck eines möglichst vielseitigen Studiums der Wirkung der Uransalze auf den thierischen Organismus unterzog ich meinen Untersuchungen eine möglichst grosse Anzahl von mit verschiedenen Uransalzen vergifteten Thieren. Von Säugethieren benutzte ich Hunde, Katzen, Kaninchen, Ratten und Ziegen; von Vögeln eine Gans, eine Taube, Krähen und Hähne; von Amphibien Frösche. Von Wirbellosen wurden einige Würmer benutzt.

Da ich leider die Arbeiten von Chittenden und seinen Schülern trotz allen Bemühungen nicht rechtzeitig bekommen konnte, so dass deren Versuche im Einzelnen mir bis zum Abschluss meiner Experimente unbekannt blieben, so stellte ich mir in erster Linie die Aufgabe, zu entscheiden, ob die Uransalze wirklich und unzweifelhaft eine Zuckerharnruhr bewirken, und inwiefern die von den verschiedenen citirten Autoren angegebenen Krankheitsbilder zu einander stimmen. Endlich wollte ich die minimalste tödtliche Dose feststellen.

Ich gebrauchte daher zu meinen Untersuchungen zunächst das von den früheren Autoren am meisten angewandte Uranylnitrat und

[1]) Chem. Centralbl. 1876, p. 130.
[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. **16**, p. 238.

legte während der ersten Wochen meiner Untersuchungen das Hauptgewicht darauf, um mich durch die verschiedensten Zuckerreactionen zu überzeugen, ob der Harn unzweifelhaft Traubenzucker enthält. Mit Hülfe sämmtlicher bis jetzt existirender Zuckerreactionen, namentlich aber der Gährungsprobe, gelang es mir in der That nachzuweisen, dass die Thiere nach Verabreichung des Urans wirklich Zucker in ihrem Harn ausscheiden. Freilich ergab sehr oft die Fehling'sche quantitative Titrirmethode etwas grössere Zahlen als die Gährungsprobe, so dass der Gedanke nahe liegt, dass unter dem Einfluss des Urans im Harn ausser Zucker noch andere Substanzen auftreten. Der Unterschied jedoch war stets so gering, und die Kenntniss der betreffenden reducirenden Substanzen ist zur Zeit noch so mangelhaft, dass ich von einer genaueren Erforschung derselben absehen musste.

1. Wirkung des Uranoxydnitrats per os.

Um eine übersichtliche Darstellung zu ermöglichen, und um eine genaue Vergleichung mit anderen Salzen desselben Metalls, sowie mit den Salzen anderer Metalle zu erleichtern, berechnete ich immer das Urannitrat auf Uranoxyd (1,000 Urannitrat = 0,727 Uranoxyd). Die absolute Uranoxydmenge wurde dann noch pro Kilogramm Thier umgerechnet.

Ich vergiftete per os zunächst 3 **Hunde**, einen von 5440 g (Versuch I) mit 0,5 g, den anderen von 7750 g (Versuch II) mit 1,0 g und den dritten, welcher 17700 g wog (Versuch III), mit 2,3 g Urannitrat. Der letztere Hund erhielt seine 2,3 g Urannitrat refracta dosi im Laufe von 5 Tagen.

Pro Kilo und auf UO_3 berechnet, bekam der erste Hund **66 mg** und die zwei anderen je **94 mg** UO_3.

Beim zweiten Hunde, welcher mit einem Male 1,0 g Urannitrat erhalten hatte, erfolgte ½ Stunde darauf Erbrechen einer weisslichgrauen schaumigen Masse, die er aber sofort wieder verzehrte. ½ Stunde später trat jedoch abermaliges Erbrechen einer doppelt so grossen Menge einer halbflüssigen, theils grauen, theils schwärzlichgrünen Masse ein, die er ebenfalls zum Theil auffrass. Beim ersten Hunde dagegen, welcher nur 0,5 g Urannitrat bekommen hatte, stellte sich erst am 3. Tage ein ziemlich intensives Erbrechen mehrmals täglich ein. Beim dritten endlich, welcher im Verlauf von 5 Tagen immer kleine Dosen erhalten hatte, trat das Erbrechen erst mehrere Stunden nach der letzten Application ein, war dabei sehr stark und wiederholte sich während der folgenden Tage mehrere Mal. Trotz dem Erbrechen bestand bei allen 3 Hunden in den ersten Tagen nach der Vergiftung noch erträglicher Appetit. Gegen den 5. Tag aber war bei allen der Appetit bereits beträchtlich vermindert, und schliesslich verweigerten die Hunde jegliche Nahrung. Kothentleerungen fanden jedoch trotzdem noch fernerhin statt; der dritte Hund litt an den letzten 3 Tagen sogar an blutigem Durchfall. Sie starben durchschnittlich nach 10 × 24 Stunden und zeigten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 19,95 %.

Was nun die Harnanalyse betrifft, so ist zunächst hervorzuheben, dass die Harnmenge nach der Vergiftung rasch zunahm, um dann ebenso schnell wieder abzunehmen. So stieg die tägliche Harnmenge des kleinen Hundes von 30 ccm auf 150 ccm, um gegen Ende nur 20 ccm zu betragen, und die der grösseren Hunde von 200 auf 700—900 ccm, um bei dem einen auf 100 ccm und bei dem anderen auf nur wenige Tropfen herabzugehen. Das specifische Gewicht des Harns zeigte ähnliche Schwankungen. Bei allen 3 Hunden war der Harn bereits am 2. Tage nach der Vergiftung zuckerhaltig, und bei demjenigen, der die grösste absolute Menge mit einem Male erhalten hatte, nämlich dem zweiten Hunde, enthielt der Harn bereits am Abend desselben Tages Zucker. Letzterer wurde immer bestimmt mit Hülfe der Trommer'schen, Böttger'schen und Phenylhydrazinprobe. Zur Controle wurde, wo Zweifel bestanden, auch die Gährungsprobe angestellt. Der Zucker fand sich im Harn bis zum vorletzten Tage. Sein Gehalt, nach Fehling und mit Hülfe der Gährung bestimmt, stieg die ersten Tage rasch an, um darauf ebenso rasch bis auf Spuren wieder abzunehmen. Beim ersten Hunde betrug derselbe auf der Höhe der Vergiftung 1,8 % oder 2,7 g pro Tag. Beim anderen betrug er auf der Höhe der Wirkung 0,71 % oder 4,97 g pro Tag. Beim dritten endlich war auf der Höhe der Wirkung 1,25 % oder 4,5 g Zucker pro Tag vorhanden.

Neben dem Zucker liess sich noch im Harn Eiweiss nachweisen, jedoch nicht früher als am 4. Tage, und anfangs nur in Spuren. Die Menge desselben stieg jedoch mit jedem Tage, bis das durch Kochen und Essigsäure erzeugte Coagulum mehr als die Hälfte der Harnsäule einnahm, also sicher 1 % betrug. Gegen Ende des Versuches nahm die Eiweissmenge bis auf Spuren wieder ab. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Harns konnte man hin und wieder spärliche körnige und hyaline Harncylinder nachweisen.

Die Allgemeinerscheinungen der Versuchsthiere betreffend, ist zunächst hervorzuheben, dass vom 2., 3. Tage an bei denselben ein auffallend vermehrter Durst sich einstellte, der mehrere Tage anhielt, um gegen Ende gleich dem Appetit gänzlich zu verschwinden. Die Körpertemperatur, die Puls- und Respirationsfrequenz hielten sich innerhalb der normalen Grenzen. Am auffallendsten aber in dem genannten Krankheitsbilde der mit Uran vergifteten Hunde erwiesen sich die nervösen Erscheinungen. Sie traten jedoch nicht früher als in den letzten 2—3 Tagen vor dem Tode auf, während in der übrigen Zeit der Vergiftungsdauer an den Thieren nichts Besonderes auffiel. Die ersten nervösen Erscheinungen, die sich bei den Hunden einstellten, waren auffallende Ruhe, Theilnahmslosigkeit, Reactionslosigkeit; die Thiere wollten nicht mehr spontan aus dem Käfig heraus. Zum Gehen angespornt, machten sie träge, unsichere Bewegungen, wankten ein wenig; bald darauf trat eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten auf; letztere wurden beim Gehen steif gehalten. Nach einigen Stunden war die allgemeine Schwäche noch hochgradiger. Die Hunde konnten nicht mehr aufrecht stehen und schwankten nach rechts und links in regelmässigem Tempo. Wurden sie aufgerichtet, so fielen sie sofort zurück auf die Seite oder auf den Rücken, oder sie verharrten mit schlaff ausgestreckten

Beinen fast in der Bauchlage, mit dem Bauche unmittelbar die Diele berührend. Sie boten dabei das ausgesprochenste Bild der Flexibilitas cerea dar. Mit jeder Stunde schritt die Lähmung immer mehr fort. Die letzten 10—12 Stunden lagen die Hunde bereits fast am ganzen Körper gelähmt in schlaffer Lage mit ausgestreckten Beinen, ganz reactionslos und mit aufgehobenen Reflexen. Die Athmung war mühsam, laut und von der Frequenz 20 in der Minute. Die Pulsfrequenz war bis auf 74 in der Minute gesunken. Von Zeit zu Zeit wurden die Thiere von allgemeinen Körperzuckungen und einem hörbaren Krampf der Schlundmusculatur befallen. Die ausgestreckten Beine machten während dieser Körperzuckungen pendelnde Bewegungen. Schliesslich lagen die Thiere ganz bewegungslos, wobei als einziges Lebenszeichen die regelmässige, wieder ruhig gewordene Athmung blieb, bis ganz allmählig der Exitus letalis eintrat.

Charakteristisch und bei allen 3 Hunden beinahe bis auf die Details übereinstimmend war der pathologisch-anatomische Befund.

Der gesammte Magendarmcanal war mit einer schwarzen oder dunkelrothen theerigen Masse erfüllt, die mikroskopisch und spectroskopisch als zerfallenes Blut sich erwies. Die Magenschleimhaut war intensiv geröthet und enthielt auf der Höhe der Falten punkt- und linsenförmige Ecchymosen, sowie besonders gegen den Pylorus hin eine Menge intensiv schwarz gefärbter, ziemlich tief greifender linsengrosser und noch grösserer Geschwüre, von denen einige mit einer gerötheten Zone umgeben waren. Die Duodenal-, namentlich aber die Dünndarm- und zum Theil auch die Blinddarmschleimhaut waren geschwellt, geröthet, von zahlreichen stecknadelkopfgrossen Ecchymosen und einzelnen flachen Erosionen durchsetzt. Die Dickdarmschleimhaut war nur dicht vor dem Anus, besonders auf der Höhe der Falten, stark entzündet. — Die Nieren und die Leber waren ziemlich blutreich. — Das rechte Herz war bei allen 3 Hunden auffallend schlaff. Beim dritten Hunde, welcher die grösste absolute Menge Uran erhalten hatte, befanden sich im Pericard circa 20 ccm einer schwach gerötheten Flüssigkeit, und auf der äusseren Fläche des Herzens zahlreiche diffuse subepicardiale Blutaustritte, besonders längs den Coronararterien und ihren Verzweigungen. Auch im Herzfleisch desselben Hundes fanden sich viele Blutaustritte, sowie innerhalb beider Ventrikel (namentlich des linken) unter dem Endocard unzählige Ecchymosen. Letztere waren endlich auch im Anfangstheil der Aorta, sowie im rechten Herzohr zu finden. — Die Harnblase enthielt einige Cubikcentimeter eines klaren, hellen Harns, der sehr unbedeutende Spuren von Eiweiss und Zucker aufwies. Die Blasenschleimhaut war beim ersten Hunde unverändert; beim anderen schwach geröthet und beim dritten geschwellt und enthielt auf der Höhe der Falten Blutungen, welche an einzelnen Stellen in ein Geschwür übergegangen waren. — Die Piagefässe des Gehirns waren stärker gefüllt. Die Rinde war etwas dunkler gefärbt und der Unterschied zwischen Rinde und Mark sehr deutlich.

Mikroskopisch zeigte die Niere und die Leber aller 3 Hunde die schwersten Veränderungen in fast gleichem Masse. Die Niere bot das typische Bild einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die

Epithelien vieler gewundenen Canälchen waren stark geschwellt, getrübt, sahen gleichmässig körnig aus und füllten das ganze Lumen der Harncanälchen aus. In einigen konnte der Kern nicht mehr nachgewiesen werden. Die Zellen einiger Tubuli contorti waren in homogene, schollige, unförmliche, nekrotische Massen umgewandelt. Andere Tubuli contorti waren mit feinkörnigen Massen gleichmässig erfüllt, in welchen hier und da desquamirte Epithelien zerstreut lagen. Stellenweise sah man Hyalincylinder das Lumen der Canälchen ausfüllen. Neben diesen hochgradigen Veränderungen in den Epithelien der gewundenen Canälchen zeigten die Malpighi'schen Körperchen bedeutend geringere Erscheinungen. Nur in einigen derselben waren die Glomerulusepithelien geschwellt, desquamirt und frei im Kapselraum liegend. Beim dritten Hunde aber, der die grösste absolute Menge des Salzes bekommen hatte, enthielten die Bowman'schen Kapseln nicht nur desquamirte Epithelien, sondern auch massenhaft feinkörnige Exsudatmassen, welche die Glomeruli in verschiedener Weise comprimirten.

Beim ersten Hunde dagegen, der die kleinste Menge Uran erhielt, waren trotzdem viele Tubuli contorti mit typischem, wohlerhaltenem Blut angefüllt, was der Nephritis noch einen hämorrhagischen Charakter verlieh. Die Gefässe erwiesen sich in allen Nieren stark erweitert. Das Mark zeigte nur hier und da Trübung des Epithels, enthielt aber zahlreiche hyaline Cylinder und war an einzelnen Stellen von Hämorrhagien durchsetzt.

Behufs Controle wiederholte ich den Versuch mit innerlicher Verabfolgung von Uranylnitrat an einer Katze und an einem Kaninchen, und erhielt im Grossen und Ganzen dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Bild.

Die **Katze,** deren Gewicht 3190 g betrug (Versuch IV), erhielt im Ganzen 0,5 g Urannitrat, pro Kilo also **113,7 mg** UO_3. Sie erbrach $1^1/_2$ Stunden nach der Darreichung, zeigte dennoch 2 Tage ungestörten Appetit, verlor aber dann denselben allmählig, zeigte gänzliche Nahrungsverweigerung, erbrach am 6. Tage wieder, magerte beträchtlich ab und starb nach 8×24 Stunden vom Beginn des Versuchs.

Gleich wie bei den Hunden stieg auch bei dieser Katze die Harnmenge von 25 ccm bis auf 150—164 ccm an, um darauf bis auf wenige Tropfen zu sinken. Der Harn enthielt ferner vom 2. Tage an Eiweiss und vom 3. Tage an Zucker, Substanzen, deren Menge täglich stieg, um gegen das Ende wieder abzunehmen.

Auch die Katze äusserte sofort einen gesteigerten Durst, der aber nicht die ganze Zeit anhielt. Auch bei ihr traten endlich dieselben nervösen Erscheinungen in gleicher Reihenfolge wie bei den Hunden auf. Bereits am 3. Tage vor dem Tode wurde sie trauriger, stiller, reactionsloser; am nächstfolgenden Tage (also am vorletzten Tage) waren die hinteren Extremitäten steif und machten ganz ungeschickte Bewegungen. Gegen Abend lag sie in schlaffer Haltung ausgestreckt und zeigte hochgradige Schwäche am ganzen Körper. Wurde sie gezwungen, einige Schritte zu machen, so schwankte sie immer auf eine (meist die rechte) Seite, nach derselben gleichsam einen Halbkreis beschreibend; sie fiel bald um und machte mit den

Beinen atactische Bewegungen, oder sie sank langsam zu Boden, indem namentlich die hinteren Extremitäten unter ihr zusammenbrachen. Einen halben Tag vor dem Tode waren die hinteren Extremitäten total gelähmt, die vorderen stark paretisch. Nach einigen Stunden jedoch ergriff die Lähmung sämmtliche Körpermuskeln; die Reflexe waren ganz aufgehoben, worauf bald der Tod eintrat. — Ueber den Sectionsbefund wird weiter unten gesprochen werden.

Das **Kaninchen,** welches 1650 g wog (Versuch V) und per os refracta dosi im Ganzen 1,0 g Urannitrat (also pro Kilo **440 mg** UO_3) erhalten hatte, zeigte ähnliche Verhältnisse; es liess während der letzten 4 Tage nur wenige Tropfen Urin, wies im Harn vom 3. Tage an Zucker und Eiweiss auf, frass und trank nichts während der letzten Tage und starb nach 6 × 24 Stunden. Die nervösen Erscheinungen waren bei ihm viel schwächer ausgebildet als bei den Hunden und der Katze.

Während aber bei der Katze und den Hunden makroskopisch vornehmlich das Bild der Gastroënteritis in die Augen fiel, zeigte die Section des Kaninchens hauptsächlich Erscheinungen einer hochgradigen Nephritis. Ausgedehntes Anasarca der Bauchdecken, reichlicher Ascites, beiderseitiger Hydrothorax, Hydropericard stimmten vollkommen zu dem Befund an den Nieren, die auffallend vergrössert und prall aussahen, auf deren Schnittfläche die Glomeruli mit blossem Auge erkennbar waren und deren Mark bedeutend stärkere Röthung zeigte im Vergleich mit der Rinde. Die Leber war von blassgrauer Farbe und undeutlich acinösem Bau. Auch die Herzmusculatur erwies sich als erheblich blass.

Das mikroskopische Bild der Katzenniere war das einer typischen, acut parenchymatösen Nephritis[1]); das der Kaninchenniere aber zeigte nicht nur die parenchymatösen Veränderungen in noch viel höherem Masse, sondern wies zugleich auch einen exquisit hämorrhagischen Charakter auf. Die Epithelien der gewundenen Canälchen waren ganz necrotisirt und in unförmliche schollige Massen umgewandelt. Einige Tubuli contorti waren von wohlerhaltenem Blut erfüllt, andere enthielten typische Hyalincylinder. Die Bowmanschen Kapseln waren ebenfalls hier und da von theils erhaltenem, theils bereits zerfallenem Blut erfüllt; einige derselben enthielten reichliche feinkörnige Exsudatmassen. Das Convolut der Glomerulusschlingen erschien in Folge dessen in verschiedener Weise comprimirt. Das Mark zeigte bis auf wenige Harncylinder keine wesentlichen Veränderungen.

Auch die (von Parasiten freie) Kaninchenleber war erheblich parenchymatös degenerirt. Die Leberzellen erwiesen sich als hochgradig getrübt und geschwellt und comprimirten die Capillaren. Das interlobuläre Bindegewebe zeigte reichliche kleinzellige Infiltration.

So war das allgemeine Krankheitsbild nach innerlicher Vergiftung mit mässigen Dosen Urannitrat.

---

[1]) Dass mir die eigenthümlichen Abweichungen im mikroskopischen Bilde, welche die normale Katzen- und Hundeniere gegenüber der Kaninchenniere häufig zeigt (Fetteinlagerung etc.), wohl bekannt sind, ist selbstverständlich.

Es galt nun, dasselbe zu vergleichen mit dem Erscheinungscomplex, welcher nach subcutaner Vergiftung mit demselben Salze erfolgt.

2. Wirkung des Uranoxydnitrats nach subcutaner Application.

Ich injicirte zu dem Behufe gleichzeitig einem **Hunde** von 10,600 g (Versuch VI) und einem anderen von 7950 g (Versuch VII) je 0,25 g Urannitrat. Pro Kilo erhielt also der erste **17 mg** und der andere **22 mg** UO_3. Beide behielten in den ersten Tagen normalen Appetit; am 5. und 6. Tage jedoch erbrachen sie mehrere Mal und verweigerten von da ab jegliche Nahrung bis zu ihrem Tode, der beim ersten nach 8×24 Stunden, beim anderen nach 6×24 Stunden eintrat. Sie waren beim Eintritt des Todes beträchtlich abgemagert und ihr Gewichtsverlust betrug durchschnittlich 8,7 %. Was die Harnmenge betrifft, so stieg sie bei diesen Hunden nicht an, sondern verminderte sich vielmehr vom 5. Tage an von 250 ccm bis auf 15 ccm und noch weniger. Der Harn enthielt vom 2. Tage an täglich reichliche Mengen Eiweiss, welche kurz vor dem Tode sich stark verminderten. Zucker trat dagegen nur spurweise auf am 2., 5. und 6. Tage. Stuhl hatten die Thiere regelmässig bis zum vorletzten Tage. Der Durst war bei ihnen vom 3. Tage an erheblich vermehrt; am letzten Tage jedoch nahmen sie keinen Tropfen mehr zu sich. Temperatur, Puls und Respiration zeigten auch hier keine auffallenden Abweichungen von der Norm.

Während sie jedoch in den ersten Tagen der Vergiftung keine nervösen Erscheinungen äusserten, stellte sich im Laufe der letzten zwei Tage ein rasch sich abspielendes Bild einer fortschreitenden Paralyse ein. Die Thiere wurden zunächst auffallend still und ruhig, machten beim Laufen ungeschickte Bewegungen mit den hinteren Beinen, wankten nach rechts und links, als ob sie fallen wollten, zitterten dabei und zeigten deutliche Coordinationsstörungen. In einigen Stunden war die Parese von den hinteren auf die vorderen Extremitäten übergegangen. Der Gang wurde ganz atactisch. Schliesslich konnten sie überhaupt nicht mehr aufrecht stehen, fielen, wenn sie aufgerichtet wurden, sofort um und verharrten dauernd in der Bauchlage mit seitwärts ausgestreckten Beinen in ganz schlaffer Haltung, mit kaum hörbarer Stimme auf die intensivsten Reize reagirend, bis sie in dieser Lage ganz unmerklich der Tod ergriff.

Auch pathologisch-anatomisch zeigten diese zwei Hunde einen durchaus ähnlichen Befund wie die per os vergifteten Thiere.

Die Magenschleimhaut beider Thiere war fleckweise intensiv geröthet, besonders auf der Höhe der Falten, und stellenweise punktförmig ecchymosirt. Beim zweiten Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, nämlich 22 mg UO_3 pro Kilo, enthielt die Pylorusschleimhaut auf nicht gerötheter Basis ein überlinsengrosses, intensiv schwarz gefärbtes, etwas vertieftes Geschwür mit einigen kleineren in der Umgebung. Bei demselben Hunde waren auch unter der Serosa des Pylorus, sowie am grossen Netz zwischen den Serosablättern, entsprechend dem Gefässverlauf, zahlreiche miliare

und linsengrosse Ecchymosen. Die Duodenalschleimhaut war in beiden Fällen stärker geröthet und von vielen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut nur in den oberen Schlingen geröthet und ecchymosirt, während die unteren Abschnitte sich fast normal verhielten. Die Mastdarmschleimhaut war dagegen mehr in ihrem unteren Theile stärker entzündet, sowie von vielen Ecchymosen durchsetzt und enthielt auch einzelne, etwa stecknadelkopfgrosse, seichte Erosionen. Die Nierenoberfläche war marmorirt, das Mark stark geröthet. Die Leber von undeutlich acinösem Bau. Beim zweiten Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, constatirte ich im Pericard eine reichliche Menge einer hellgelben Flüssigkeit und an der äusseren Fläche des parietalen Pericardialblattes einige ausgedehnte Ecchymosen. Auch über dem rechten Ventrikel befand sich vom Austritt der grossen Gefässe bis zur Spitze sich hinziehend eine ausserordentlich grosse Anzahl subepicardialer Ecchymosen, welche zu grossen Flecken zusammenflossen und den Ventrikel continuirlich bedeckten. Ueber dem linken Ventrikel waren ähnliche, aber kleinere Blutaustritte. Innerhalb des Herzens dagegen, d. h. unter dem Endocard, zeigten sich bei beiden Hunden in gleicher Weise zahlreiche, intensiv gefärbte, stecknadelkopf- und linsengrosse Ecchymosen, welche an einzelnen Stellen zu grossen Plaques zusammenflossen. Besonders reichlich waren die Hämorrhagien innerhalb des linken Ventrikels vertreten.

Mikroskopisch constatirte ich an den Nieren beider Hunde eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse, hämorrhagische Nephritis fast von derselben Art, wie ich sie beim Kaninchen (Versuch V) geschildert habe.

Zur Controle für die Beurtheilung der mikroskopischen Präparate vergiftete ich auch eine weisse **Ratte** (Versuch VIII). Dieselbe wog 100 g und bekam subcutan im Ganzen 125 mg Urannitrat, also pro Kilo **900 mg** UO_3. Bereits am anderen Tage war bei ihr eine Parese der hinteren Extremitäten aufgetreten; beim Versuch zu laufen fiel sie sofort auf die Seite, machte späterhin einen somnolenten Eindruck und starb 30 Stunden nach der Vergiftung. Während aber makroskopisch nur einzelne Ecchymosen am visceralen Blatt des Pericards auffielen, zeigte die mikroskopische Untersuchung hochgradige Veränderungen. Die Niere bot das Bild der ausgesprochensten parenchymatösen, hämorrhagischen Nephritis dar. Die Leberzellen erwiesen sich ebenfalls stark getrübt und geschwellt, so dass sie das Lumen der Lebercapillaren stark verengten. Die interlobulären Venen waren dagegen ziemlich dilatirt. Einzelne Zellen zeigten ferner völligen Zerfall, und es war schwer, in ihnen den Kern zu entdecken.

Ueberblicken wir die Ergebnisse der beschriebenen 8 Versuche, so constatiren wir in Uebereinstimmung mit Leconte und Chittenden, dass das Urannitrat ein höchst intensives Gift ist. In mässigen Dosen, wie 66—94 mg UO_3 pro Kilo innerlich, ebenso wie 17—22 mg UO_3 pro Kilo subcutan applicirt, erzeugt es eine hochgradige, zum Theil hämorrhagische Gastroenteritis, eine exquisit parenchymatöse und sogar hämorrhagische Nephritis, eine paren-

chymatöse Hepatitis, Glycosurie, eine acut fortschreitende ascendirende Paralyse und in relativ kurzer Zeit der Vergiftungsdauer eine beträchtliche Abmagerung mit einem Gewichtsverlust von $^1/_5$ des ursprünglichen Körpergewichts.

Da sich jedoch das Uran in Form des salpetersauren ebenso wie des essigsauren Salzes zu einer allseitigen pharmakologischen Untersuchung nicht eignet, indem diese beiden Salze in Eiweisslösungen, wie oben erwähnt wurde, eine sehr starke Coagulation erzeugen, und zwar, wie ich herausgefunden habe, noch in einer Verdünnung von 1,0 g Salz auf 10000 ccm Wasser, so wählte ich zu meinen weiteren Studien das weinsaure Uranoxydnatron, welches den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich am indifferentesten erwies und ein sehr leicht lösliches Doppelsalz darstellt.

IV. Darstellung und chemische Eigenschaften des weinsauren Uranoxydnatrons.

Ich stellte mir das weinsaure Uranoxydnatron in folgender Weise dar:

10 g reinen, von Merck bezogenen orangegelben Uranoxyds (UO_3) löste ich in 300 ccm verdünnter (etwa 4%iger) Weinsäure auf, fügte zu der Lösung so viel Natronlauge, bis neutrale Reaction eintrat, verdünnte das Gemisch noch mit destillirtem Wasser bis zum Volumen von 400 ccm, mischte gut durch und erzielte somit eine braungelbe klare Flüssigkeit, welche den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich ganz indifferent verhielt und in jedem Cubikcentimeter 25 mg UO_3 enthielt. In derselben Weise bereitete ich noch 2 Mal nach einander frische Lösungen des weinsauren Uranoxydnatrons, als die früher gemachten verbraucht waren. Die Lösungen hielten sich, im Dunkeln aufbewahrt, sehr gut und lange. Krystalle dieses Doppelsalzes darzustellen, gelang mir dagegen nicht; dem Verdunsten überlassen, trocknete dasselbe vielmehr zu einer glasartigen Masse ein. In seinen chemischen Reactionen unterscheidet sich das Doppelsalz von den einfachen Uransalzen hauptsächlich durch sein Verhalten gegenüber dem gelben Blutlaugensalz und dem Schwefelammonium.

Ferrocyankalium bewirkt in der Lösung des weinsauren Uranoxydnatrons nur eine intensive Braunfärbung, aber keinen Niederschlag. Wird aber zugleich ein Tropfen einer Mineralsäure zugesetzt, so entsteht sofort der für Uran charakteristische dunkelbraune Niederschlag. Schwefelammonium erzeugt in der Lösung des Doppelsalzes nach einem Augenblick eine intensiv gelbe Fällung, welche in kohlensaurem Ammon sich löst.

V. Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons.

1. Auf Säugethiere.

a) Wirkung per os.

Während der Versuche mit dem Doppelsalze[1]) hatte ich stets im Auge, die vergleichenden Wirkungen desselben und des Urannitrats festzustellen.

Ich verabreichte zunächst einem **Kaninchen** von 1230 g Körpergewicht (Versuch IX) mit Hülfe der Magensonde mein Doppelsalz entsprechend **31 mg** UO_3 pro Kilo, also eine 3 Mal grössere Dosis, als ich im Versuch I dem Hunde gegeben hatte[2]). Diese Dosis war zugleich um ein Geringes kleiner als die kleinste von Chittenden in Form des Urannitrats angewandte, worauf sein Kaninchen am 5. Tage starb[3]). Mein Kaninchen starb erst nach 14 × 24 Stunden, äusserte die ganze Zeit hindurch keine auffallenden Krankheitserscheinungen, hatte regelmässigen Stuhlgang, frass und trank bis zum letzten Tage in ganz normaler Weise, nur liess es sehr geringe Mengen Harn, nicht mehr als einige Tropfen auf ein Mal. Der Harn war intensiv gefärbt und enthielt Spuren von Eiweiss und Zucker. Zuletzt traten auch sehr geringe Paresen der hinteren Extremitäten auf.

Sectionsbefund. Geringer Ascites der Bauchhöhle. Die Blasenschleimhaut stärker injicirt und an einzelnen Stellen punktförmig ecchymosirt. — Die Pylorusschleimhaut ebenfalls von einigen punktförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut ödematös und hier und da punktförmig ecchymosirt. — Auch am Herzen einige subendocardiale Ecchymosen. Mikroskopisch war an den Nieren eine geringe parenchymatöse Trübung der Epithelzellen der gewundenen Canäle zu constatiren.

Im Gegensatz zum Kaninchen aber, welches dieser kleinen Dosis noch erlag, erwiesen sich **Hunde** auch gegen grössere innerliche Dosen sehr resistent.

Das Doppelsalz in Mengen von **10 mg** UO_3 pro Kilo war bei diesen Thieren (Versuch X) fast ohne jegliche Wirkung. Es erschienen zwar ein paar Tage lang im Harn Spuren von Eiweiss und Zucker, aber die Thiere erholten sich darauf völlig und blieben auch fernerhin vollständig gesund.

Das Doppelsalz in Mengen von **20 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XI) verursachte beim Hunde zwar nach Ablauf einiger Tage eine Verdoppelung der Harnmenge, eine mehrtägige, von freien Intervallen unterbrochene Albuminurie, ebenso wie eine wochenlange Glycosurie mit über 1 % Zucker. Der Hund erholte sich aber darauf und war am 15. Tage bereits wieder völlig gesund. Nachdem er auch die folgenden 10 Tage hindurch keine wesentlichen

---

[1]) Der Kürze wegen erlaube ich mir im Folgenden statt „weinsaures Uranoxydnatron“ das Wort „Doppelsalz“ zu gebrauchen.

[2]) Siehe oben S. 11.

[3]) Chittenden gab 50 mg Urannitrat = **36,3 mg** UO_3. Mein Kaninchen, welches 1230 g wog, erhielt im Ganzen **26,4 mg** UO_3 in Form des Doppelsalzes.

Krankheitserscheinungen gezeigt hatte, verabreichte ich ihm von Neuem das Doppelsalz, und zwar in einer Menge von **32 mg** UO_3 pro Kilo. Wieder stieg die Harnmenge ein wenig, wieder trat ein paar Tage Eiweiss im Harn auf, und die Menge des Zuckers, welcher bereits am 2. Tage in Spuren auftrat, betrug am 3. Tage circa 0,5 % und die folgenden 4 Tage je 1 %, worauf sie im Laufe von 2 Tagen auf unbedeutende Spuren zurücksank. Am 14. Tage nach der Vergiftung zeigte der Hund aber keine pathologischen Erscheinungen mehr und blieb auch fernerhin ganz gesund.

Ich wiederholte diesen Versuch noch an einem Hunde, dem ich das Doppelsalz in Mengen, welche **27 mg** UO_3 pro Kilo entsprachen, innerlich verabreichte (Versuch XII). Es traten während der 1. Woche an manchen Tagen geringe Mengen von Eiweiss auf; am 3. Tage enthielt der Harn $^3/_4$ % Zucker, in den folgenden 4 Tagen je 1 % Zucker. Nach weiteren 2 Tagen jedoch war der Harn bereits ganz normal. Der Hund blieb noch 18 Tage unter meiner Beobachtung, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu äussern, worauf ich den Versuch unterbrach.

Ich gab ferner einem Hunde mein Doppelsalz entsprechend **65 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIII) und constatirte auch bei ihm einige Tage hindurch mässige Albuminurie und Glycosurie. Der Harn gewann jedoch darauf wieder seine normale Beschaffenheit, und der Hund wurde gesund wie vorher.

Im Gegensatz zu diesen kleinen Dosen erwies sich aber das Doppelsalz in Mengen, welche **125 mg** UO_3 pro Kilo entsprachen, bereits als tödtlich. Während nach den kleineren Mengen des Doppelsalzes überhaupt kein Erbrechen eingetreten war, erfolgte nach der letzten Dosis am 3. Tage ein ziemlich starkes Erbrechen, worauf auch ein völliger Appetitverlust sich einstellte und der Hund erheblich abmagerte. In den ersten Tagen war der Durst ziemlich vermehrt, der Harn enthielt bis 1 % Zucker und bedeutende Mengen Eiweiss, vom 4. Tage an aber stellte sich eine complete Anurie ein; der Hund bekam blutigen Durchfall, bot zuletzt die bekannten Lähmungserscheinungen dar und starb 5×24 Stunden nach der Vergiftung.

Pathologisch-anatomisch zeigte der Magendarmcanal bedeutend geringere Veränderungen, als es nach Vergiftungen sogar mit entsprechend kleineren Dosen Urannitrat der Fall war. Im Magen war galliger Inhalt, im Darm graubraune flüssige Massen, die im Dickdarm schwarz-blutig aussahen. Die Magendarmschleimhaut zeigte stärkere Röthung. Ecchymosen aber waren nur in der Dünndarmschleimhaut anzutreffen. — Die Harnblase enthielt circa 20 ccm gelben Harns, der zucker- und eiweisshaltig war. Nieren und Leber von mässigem Blutreichthum.

Den mikroskopischen Befund war ich zufällig verhindert aufzunehmen, darf aber auf Grundlage der gesammten Krankheitserscheinungen auch hier eine parenchymatöse Nephritis und Hepatitis vermuthen.

Während somit der Hund meinem Doppelsalze bei 125 mg UO_3 pro Kilo erlag, erwies sich eine weisse **Ratte** noch viel grösseren innerlichen Dosen des Doppelsalzes gegenüber sehr resistent. Ich verabreichte

ihr anfangs refracta dosi weinsaures Uranoxydnatron entsprechend **400 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIV). Da im Laufe von 5 Wochen keine Wirkung zu bemerken war, gab ich ihr eine Dosis entsprechend **einem ganzen Gramm** UO_3 pro Kilo auf ein Mal. Aber auch darauf hin zeigten sich während eines ganzen Monats keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Ich tödtete dann die Ratte durch Chloroform, um ihre Niere mikroskopisch zu untersuchen, und fand nur eine geringe Trübung und Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti mit einzelnen Hyalincylindern in den Harncanälchen.

Wir sehen somit, dass das Doppelsalz in recht bedeutenden Mengen bei innerlicher Darreichung auf Hunde und namentlich auf Ratten viel weniger wirkt als entsprechende Mengen Urannitrat, während allerdings noch grössere Mengen beider Salze in fast gleicher Weise von intensiven Vergiftungserscheinungen gefolgt werden. Ich glaube diesen Unterschied durch die verschiedenen Eigenthümlichkeiten beider Salze erklären zu können. Das Urannitrat ist nämlich eine intensiv eiweiss-coagulirende Verbindung, ätzt in Folge dessen die Magenschleimhaut stark an, tödtet die Schleimhautepithelien sofort ab und befördert dadurch die schleunige und vollständige Resorption auch der kleinen per os hineingebrachten Salzquantitäten. Das Urannitrat besitzt ferner, wie Chittenden nachgewiesen hat, die Fähigkeit, auch bei geringem Zusatz die amylolytischen und proteolytischen Processe in hohem Masse zu beschränken. Diese Factoren reichen hin, um auch bei geringen Mengen des innerlich applicirten Salzes deletäre Wirkungen hervorzurufen. Dem gegenüber verhält sich das Doppelsalz, wie bereits oben hervorgehoben ist, gegen die verschiedensten Eiweisslösungen ganz indifferent. Auch die Schleimhaut wird unter dem Einfluss geringer Mengen desselben, wie ich experimentell bewiesen habe, nicht wesentlich afficirt. Die proteolytischen Processe werden von meinem Doppelsalze auch bedeutend weniger beeinflusst, wie mich einige speciell darüber angestellten Versuche überzeugt haben. Ich finde es daher ganz erklärlich, dass das Doppelsalz, in kleinen Mengen per os applicirt, beim Hunde nur eine vorübergehende Wirkung äusserte. Es kam einfach bis auf geringe Spuren nicht zur Resorption. Dass diese kleinen Mengen entsprechend 21 mg UO_3 pro Kilo bei einem Kaninchen doch nach 14 $\times$ 24 Stunden den Tod hervorgerufen haben, weist auf eine grössere Empfindlichkeit der Kaninchen dem Uran gegenüber hin, wofern es nicht etwa als Zufall zu bezeichnen ist. Dass die Ratte aber solche enorme Dosen entsprechend 1,0 g UO_3 pro Kilo, ohne wesentlichen Schaden erlitten zu haben, vertrug, liegt offenbar daran, dass das Doppelsalz bei ihr im Gegensatz zum Kaninchen nur sehr wenig zur Resorption gelangte. Bei Versuchen von Prof. Kobert erwiesen sich einige Kaninchen ebenfalls sehr resistent, andere aber wieder nicht.

b) Wirkung des Doppelsalzes bei subcutaner Application.

Ich injicirte zunächst einem **Hunde** von 7000 g Körpergewicht (Versuch XV) so viel von meinem Doppelsalz, dass er pro Kilo fast

dieselbe Menge UO_3 bekam wie der Hund im Versuch VI, den ich mit salpetersaurem Salz vergiftet habe, d. h. **18 mg** UO_3 pro Kilo. Der Hund verendete fast ebenso schnell wie jener, nämlich nach 7×24 Stunden, und zeigte im Wesentlichen auch dasselbe Krankheitsbild. Seine Harnmenge stieg zunächst ein wenig, nahm aber darauf erheblich ab. Der Harn enthielt reichliche Mengen Eiweiss und nur Spuren Zucker. Der Stuhl war in den letzten Tagen angehalten. Der Appetit verminderte sich in der zweiten Hälfte der Versuchszeit bis zur völligen Nahrungsverweigerung. Anfangs zeigte der Hund vermehrten Durst, zuletzt nahm er aber auch keine Flüssigkeiten mehr zu sich. Am letzten Tage erbrach er eine reichliche schaumige Masse. Er magerte schliesslich beträchtlich ab und bot in den letzten 2 Tagen genau dieselben Erscheinungen der rapid fortschreitenden Lähmung, wie ich es bei den früheren Versuchsthieren beschrieben habe.

Auch der Sectionsbefund erinnerte, namentlich was den Darmcanal anlangt, im Ganzen an die früheren Experimente. Nur war hier die Gastroënteritis etwas weniger ausgesprochen. Dagegen befand sich in der Blasenschleimhaut ein Haufen von punkt- und stecknadelkopfgrossen Ecchymosen. Innerhalb des Herzens, besonders im linken Ventrikel, sah man ebenfalls sehr viele bis fingerkuppengrosse subendocardiale Ecchymosen. Ein linsengrosser Blutaustritt durchsetzte auch die Tricuspidalklappe.

Mikroskopisch constatirte ich auch hier, ebenso wie bei den mit Urannitrat vergifteten Hunden, eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse hämorrhagische Nephritis. Die Epithelien der meisten Tubuli contorti waren total nekrotisirt und in unförmliche, zerklüftete, schollige Massen umgewandelt. Viele Tubuli contorti waren ganz mit Blut gefüllt. Auch in einigen Bowman'schen Kapseln befand sich freies, zum Theil geronnenes Blut. Zahlreiche Glomerulusschlingen waren stark von Blut ausgedehnt. In den geraden Canälchen befanden sich sehr viele Hyalincylinder und sehr lang sich hinstreckende Blutcylinder, sowie massenhaft hyaline schollige Massen. — Die Leber erwies sich mikroskopisch von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt, welche das Lebergewebe selbst zum Schwunde gebracht haben. Die erhaltenen Leberinseln dagegen zeigten eine Schwellung und Trübung der Parenchymzellen, an welchen hier und da der Kern schwer zu entdecken war. An anderen Stellen waren die Leberzellen comprimirt durch die sehr stark erweiterten Capillaren.

Derselbe mikroskopische Befund war auch an der Niere und der Leber einer weissen **Ratte,** welcher ich das Doppelsalz entsprechend **10 mg** UO_3 pro Kilo injicirt hatte (Versuch XVI) wahrzunehmen. Das Thier zeigte erhebliche Verminderung des Appetits und war am letzten Tage total gelähmt. Tod nach 3×24 Stunden.

Section. In der Niere waren die Epithelien der Tubuli contorti intensiv parenchymatös degenerirt und in formlose schollige Massen umgewandelt. Viele gewundene Canälchen waren von zerfallenen Blutmassen erfüllt. In den Bowman'schen Kapseln befanden sich reichliche desquamirte Epithelien von gleichmässig granulirtem blassem Aussehen, meist ohne Kern. Die Glomerulusschlingen waren stark mit Blut gefüllt. In den geraden Canälchen sah man viele

körnige und hyaline Cylinder. In der Leber waren die Parenchymzellen getrübt, geschwellt und sätrker gekörnt, die Interlobularvenen dilatirt.

Nachdem ich hiermit die volle Analogie des Urannitrats und des weinsauren Uranoxydnatrons bezüglich ihrer Wirkung nach subcutaner Application festgestellt hatte, lag es mir ob, die Minimaldose des Doppelsalzes, resp. des in ihm enthaltenen UO_3 zu bestimmen, welche noch den Tod und überhaupt krankhafte Erscheinungen nach sich zieht. Die betreffenden Experimente, welche hauptsächlich an **Katzen** ausgeführt wurden, hatten folgende Resultate.

Eine Katze, mit **4 mg** UO_3 pro Kilo durch subcutane Application des Doppelsalzes vergiftet (Versuch XVII), starb nach 5 Mal 24 Stunden, hatte mehrere Tage ausgesprochene Albuminurie und Glycosurie mit einem Zuckergehalt bis zu 0,75 %; das Thier erbrach am 4. Tage und zeigte während der letzten $1\frac{1}{2}$ Tage eine rapid fortschreitende Paralyse ganz ebenso, wie ich dieselbe oben beschrieben habe.

Die Section ergab heerdweise eine stärkere Gefässinjection der Darmschleimhaut, sowie eine stärkere Blutfülle des Nierenmarks und der Leber.

Zur Beurtheilung des mikroskopischen Befundes benutzte ich, da Katzen hierzu weniger brauchbar sind, die Organe eines **Kaninchens,** welchem ich in Gestalt des Doppelsalzes **5,7 mg** UO_3 pro Kilo subcutan injicirt hatte (Versuch XVIII). Es starb nach 5×24 Stunden, zeigte aber, mit Ausnahme einer sofort eingetretenen completen Anurie und zuletzt einiger Paresen, keine auffallenden Krankheitserscheinungen.

Pathologisch-anatomisch dagegen constatirte ich mässiges Oedem der Hautdecken, beträchtlichen Ascites, Oedem der Nierenkapsel. Die Niere war vergrössert und quoll beim Einschnitt aus der Kapselöffnung hervor; die Rinde war etwas verbreitert und zum Theil fettig gelblich gefleckt; das Mark von stärkerer Blutfülle. Die Blasenschleimhaut und die Schleimhaut des gesammten Darmtractus ödematös geschwellt. Die des Blind-, Dünndarms und des Duodenums stellenweise stärker injicirt. Die Dünndarmschleimhaut ausserdem an einer fingerkuppengrossen Stelle hämorrhagisch entzündet mit hämorrhagischem Erguss an die Oberfläche. Die Magenschleimhaut, besonders in der Gegend der Cardia, von einem Haufen stecknadelkopfgrosser und punktförmiger, theils braunrother, theils intensiv schwarzer Ecchymosen durchsetzt. — Leber etwas trübe. — Beträchtlicher Hydrothorax und Hydropericardium.

Mikroskopisch zeigte die Niere ein typisches Bild einer intensiven parenchymatösen, zum Theil auch hämorrhagischen Nephritis. Die Epithelien der Tubuli contorti waren hochgradig getrübt, geschwellt, kernlos und zum Theil desquamirt. Einige Tubuli contorti, ebenso wie mehrere Bowman'sche Kapseln enthielten wohlerhaltenes Blut. Die gewundenen und namentlich die geraden Canälchen waren von zahlreichen körnigen und hyalinen Cylindern erfüllt. Auch die Leber zeigte eine deutliche Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und eine kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes.

Allmählig mit den Dosen heruntersteigend, injicirte ich ferner 2 Katzen in Gestalt des Doppelsalzes je **3 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIX und XX). Sie starben nach $4^1/_2 \times 24$ Stunden, verloren während dieser kurzen Zeit 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts, zeigten mit jedem Tage eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen, hatten beträchtliche Albuminurie und spärliche Glycosurie, erbrachen in den letzten 2 Tagen mehrere Mal graue flüssige Massen und boten im Laufe des letzten Tages das oben beschriebene charakteristische Bild der rapid fortschreitenden Lähmung.

Pathologisch-anatomischer Befund. Die Magenschleimhaut gegen den Pylorus hin stärker injicirt und punktförmig ecchymosirt. Die Duodenal- und Dünndarmschleimhaut in noch höherem Masse geröthet und von reichlichen Ecchymosen durchsetzt, desgleichen die Blinddarmschleimhaut. Die Dickdarmschleimhaut dagegen nur stärker injicirt. — Das Nierenmark und die Leber etwas blutreicher.

Mikroskopisch erwiesen sich die Epithelien der Tubuli contorti der Niere in schollige, blasse, gleichmässig gekörnte Klumpen umgewandelt, ohne Kern und von der Wand abgehoben. In den Bowman'schen Kapseln waren feinkörnige Exsudatmassen, welche einzelne desquamirte Epithelien einschlossen. In den geraden Canälchen befanden sich massenhaft feinkörnige und einige hyaline Cylinder. — Die Leber zeigte eine Trübung und Schwellung der Parenchymzellen und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes. Zahlreiche Inter- und Intralobulärvenen waren stark dilatirt.

Zur Controlirung des mikroskopischen Befundes gab ich auch einer Ratte das Doppelsalz entsprechend **3 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXI). Der Tod trat nach 2×24 Stunden ein.

Section. Die Magenschleimhaut erwies sich von vielen isolirt stehenden schwarzen punktförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Nieren zeigten mikroskopisch eine deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti. Die Leber bot ebenfalls eine ausgesprochene Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes dar.

Ich injicirte darauf einer Katze und einem Hunde subcutan das Doppelsalz entsprechend je **2 mg** UO_3 pro Kilo.

Der Hund (Versuch XXII) verendete nach 4×24 Stunden, zeigte einen Gewichtsverlust von 21,18 %, bekam schon vom 2. Tage an beträchtliche Albuminurie und eine unbedeutende Glycosurie. Die Harnmenge sank mit jedem Tage sehr erheblich und betrug schliesslich nur wenige Tropfen. Sein Appetit lag ganz darnieder, und während der letzten Tage trat das bekannte Bild der rapid fortschreitenden Lähmung ein.

Section. Die Schleimhaut des gesammten Verdauungstractus enthielt stellenweise stärkere Gefässinjection und zahlreiche Ecchymosen. — Die Niere zeigte eine exquisit hämorrhagische Nephritis. In den gewundenen Canälchen und in den Bowman'schen Kapseln befand sich massenhaft Blut. Auch die Leber zeigte deutliche Trübung der Parenchymzellen.

Das zweite Versuchsthier, eine Katze (Versuch XXIII), verhielt sich der kleinen Dosis von **2 mg** UO_3 pro Kilo gegenüber fast ebenso wie der Hund. Sie starb nach 7 × 24 Stunden und erlitt einen Gewichtsverlust von 18,68 %. Die tägliche Harnmenge sank auf 1/4 der ursprünglichen. Der Harn enthielt mehrere Tage geringe Quantitäten von Eiweiss und Zucker. Der Appetit war schlecht. Das Thier hatte fortwährend Durchfälle und erbrach in den letzten Tagen sehr viel. Zum Schluss machte sie dieselben Lähmungserscheinungen durch wie die früheren Versuchsthiere.

Bei der Section erwies sich die Schleimhaut des Pylorus und des gesammten Darmcanals stärker injicirt und punktförmig ecchymosirt. — Die Nieren zeigten eine ausgesprochene parenchymatöse Nephritis. Die Epithelien der Tubuli contorti waren in hohem Masse degenerirt. Die Bowman'schen Kapseln waren mit Exsudatmassen und die Nierencanälchen mit körnigen und hyalinen Cylindern gefüllt. — In der Leber war deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien, sowie kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes zu constatiren.

Mit der Dosirung noch weiter heruntersteigend, injicirte ich sodann einer Katze von 2670 g Gewicht (Versuch XXIV) das Doppelsalz in einer Dosis von nur **0,5 mg** UO_3 pro Kilo. Sie bekam ebenfalls vorübergehend bedeutende Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie, frass wenig, erbrach am 5. Tage 2 Mal, hatte fortwährend Durchfälle, bot auch zuletzt die von mir schon mehrfach erwähnten typischen Lähmungserscheinungen dar und starb nach 6 × 24 Stunden mit einem Gewichtsverlust von 10,48 %.

Auch beim Kaninchen erwies sich das Doppelsalz in einer sehr geringen Menge, entsprechend **1 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXV), als tödtlich. Das Thier starb nach 6 × 24 Stunden, liess sehr wenig Harn, welcher namentlich in den letzten Tagen eiweiss- und zuckerhaltig war, und zeigte zum Schluss leichte Lähmungserscheinungen.

Section. Stellenweise stärkere Gefässinjection in der Magen-, besonders aber in der gesammten Darmschleimhaut; in letzterer auch reichliche punktförmige Ecchymosen. — Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus. — Feine Granulirung der Nierenoberfläche. Starke Dilatation der Centralvenen der Leber.

Mikroskopisch fand ich ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis, combinirt mit Glomerulonephritis.

Endlich injicirte ich einem Hunde, einer Katze und einem Kaninchen je **0,1 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes (Versuch XXVI, XXVII, XXVIII) und fand, dass diese Dosis von den betreffenden Thieren ohne bleibenden Schaden ertragen wurde. Ihr Harn zeigte zwar gegen Ende der 1. Woche Spuren von Eiweiss und unzweifelhafte vergährbare Glycose, allein wenige Tage darauf erholten sie sich vollständig und zeigten volle Gesundheit auch während des ganzen folgenden Monats.

Für Ratten fand ich ebenfalls eine sehr kleine Dosis wie 0,5 mg UO_3 pro Kilo als noch tödtlich. Von den diesbezüglichen Versuchen seien folgende angeführt.

Eine 208 g schwere Ratte, welche in Form des Doppelsalzes

1,25 mg UO_3 pro Kilo subcutan erhalten hatte (Versuch XXIX), verendete nach 3×24 Stunden, zeigte am Tage vor dem Tode Lähmung der hinteren Extremitäten und wies eine beträchtliche Abmagerung auf.

Bei der Section erwies sich die Magenschleimhaut in ihrem Pylorusabschnitt von mehreren stecknadelkopfgrossen, intensiv schwarzen Ecchymosen und einigen seichten Erosionen durchsetzt. Letztere waren von rundlicher Gestalt und machten den Eindruck, dass sie nach Abstossung der schwarzen Schorfe entstanden sind. Die Schleimhaut des übrigen Darmcanals zeigte in ihrer ganzen Ausdehnung gleichmässig verbreitete, fingerkuppengrosse Inseln injicirter Gefässe.

Mikroskopisch war auch hier eine ausgesprochene parenchymatöse Nephritis und Hepatitis zu constatiren.

Zwei anderen Ratten injicirte ich in Form des Doppelsalzes je **0,5 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXX und XXXI). Sie verendeten nach 4×24 Stunden, zeigten ebenfalls zuletzt eine ausgesprochene Parese der Extremitäten und eine deutliche Abmagerung. Auch bei ihnen war die Pylorusschleimhaut von einzelnen punktförmigen schwarzen Ecchymosen durchsetzt, aber die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte nur geringe parenchymatöse Veränderungen.

Endlich versuchte ich noch an 2 kleinen, 14 Tage alten **Ziegen** die tödtliche Minimaldosis des Doppelsalzes festzustellen. Ich injicirte einer derselben das Doppelsalz entsprechend **2 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXXII), der anderen entsprechend **1 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXXIII). Die erste Ziege bekam bereits vom 2. Tage an mässige Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie und starb nach 4×24 Stunden. Die zweite aber, die zwar auch einige Tage in ihrem Harn Spuren von Eiweiss und Glycose enthielt, erholte sich darauf vollständig und blieb noch ganze zwei folgende Monate gesund.

Sectionsbefund der ersten Ziege. Reichlicher Ascites; starkes Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus; sonst an der Niere makroskopisch nichts Auffallendes. — Stecknadelkopfgrosse, sehr ausgesprochene Ecchymosen auf der Höhe der Blätter des Psalteriums. Gleichmässig verbreitete stärkere Injection und stellenweise punktförmige Ecchymosirungen der Duodenal-, Dünndarm- und Blinddarmschleimhaut. — Die Leberoberfläche diffus gelblich gefleckt. — Die Herzklappen von einzelnen punktförmigen, sowie von einer fast linsengrossen Ecchymose durchsetzt.

Stellen wir nun die für die verschiedenen Thiere herausgefundenen subcutan tödtlichen Minimaldosen des weinsauren Uranoxydnatrons zusammen, indem wir die Dosis pro Kilo Thier und auf UO_3, sowie auf U berechnet, ausdrücken, so erhalten wir: **Der Tod erfolgt noch, wenn**

pro Kilo	**Ziege**	. . .	**2 mg** UO_3	**entsprechend**	**1,66 mg**	**U**
„	**Hund** [1])	. .	**2** „	„	**1,66** „	

[1]) Beim Hunde beträgt die kleinste tödtliche Dosis vielleicht noch weniger, etwa 1 mg oder sogar 0,5 mg, wie bei der Katze. Leider war ich aus äusseren Gründen verhindert, die entsprechenden Versuche anzustellen.

pro Kilo Kaninchen . 1 mg UO_3 entsprechend 0,83 mg U
„ Katze . . . 0,5 „ „ 0,41 „
„ Ratte . . . 0,5 „ „ 0,41
injicirt werden.

Diese Zahlen sind bedeutend kleiner als die von Pander [1]) zusammengestellten, für die meisten Metalle geltenden tödtlichen Minimaldosen. Ich nenne zum Vergleich die giftigsten Metalle, wie Arsen und Antimon.

Beim Arsen beträgt die subcutan tödtliche Minimaldosis pro ganzes Kaninchen 30—50 mg As_2O_3 oder 23—35 mg As, d. h. pro Kilo Thier etwa 15 mg Arsen. Pro Kilo Mensch dürfte sie, wenn wir die Angaben von L. Lewin zu Grunde legen, 2—3 mg betragen.

Beim Antimon beträgt dieselbe pro ganzes Kaninchen 5 mg Sb_2O_3 oder 4 mg Sb, d. h. pro Kilo Thier etwa 2 mg Antimon. Pro Kilo Mensch dürften dieselben Mengen wohl tödtlich sein.

Wie man sieht, sind die für Uran gefundenen Dosen entschieden noch kleiner. Es ist somit der beste Beweis der enormen Giftigkeit des Urans im Vergleich mit den übrigen Metallen geliefert.

c) Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection.

Der auf S. 1 erwähnte Gmelin sah nach Injection von 180 mg Urannitrat **(130 mg** UO_3**)** in die Vena jugularis des Kaninchens den sofortigen Tod eintreten. Meine Experimente mit dem Doppelsalze haben mir dagegen gezeigt, dass auch viel grössere Dosen des UO_3 den Tod nicht alsbald herbeiführen. Es ist somit bei dem Gmelin'schen Versuche der sofortige Todeseintritt nicht der specifischen Uranwirkung, sondern der sofort eingetretenen Gerinnung des Blutes zuzuschreiben, wie wir es von einem so intensiv Eiweiss coagulirenden Salze auch nicht anders erwarten können.

Den ersten Versuch einer intravenösen Injection unternahm ich an einer 2 Kilo schweren **Katze** (Versuch XLII) [2]). Ich begann mit den kleinsten Mengen des Doppelsalzes und steigerte dieselben allmählig, ohne in der nächsten Stunde irgend welche auffallende Erscheinungen weder am Pulse, noch an der Respiration, noch überhaupt am Thiere zu bemerken. Ich injicirte schliesslich in dieser Weise, im Verlaufe von 2 Stunden, **600 mg** UO_3, worauf endlich Muskelzuckungen und Unregelmässigkeit des Pulses auftraten, und die Katze starb. Die sofort tödtende intravenöse Dosis betrug also nicht weniger als **300 mg** UO_3 pro Kilo. Die Section ergab auser einer geringen Röthung der Magen- und Darmschleimhaut nichts wesentlich Auffallendes.

Ich wiederholte den Versuch an einem **Hunde**, der zugleich curarisirt wurde, um bei der intravenösen Injection des Doppelsalzes etwaige Blutdruckveränderungen studiren zu können. Der 5850 g

[1]) Diese Arbeiten Bd. **2**, p. 53.
[2]) Ueber die Versuche XXXIV—LI wird weiter unten berichtet werden.

schwere Hund (Versuch XLIII) wurde auf dem Tischbrett befestigt, in die Jugularis sinistra eine verschliessbare Canüle, durch welche das Salz injicirt werden sollte, eingeführt, die Carotis dextra mit einem Quecksilbermanometer verbunden, die Trachea eröffnet und vermittelst einer speciell dazu eingerichteten Canüle mit dem Luftblasebalg in Verbindung gesetzt. Darauf wurde der Hund curarisirt und die künstliche Athmung eingeleitet.

Sobald nun der Blutdruck sich auf eine constante Höhe (von 156—164 mm Hg) eingestellt hatte, begann ich mit den intravenösen Injectionen. Es stellte sich dabei heraus, dass nicht nur kleine, sondern selbst beträchtlich grosse Quantitäten des Doppelsalzes (entsprechend 490 mg UO_3 pro Thier, d. h. 83 mg UO_3 pro Kilo) keinen sofortigen Einfluss weder auf Puls noch auf Blutdruck hatten. Sobald aber die gesammte Giftmenge 890 mg, d. h. pro Kilo **152 mg** UO_3 betrug, trat in wenigen Minuten ein steiles Ansteigen des Blutdruckes ein, von 160 auf 240—260—300 mm Hg, welches nach nochmaliger Injection von 400 mg UO_3 pro Hund, resp. 68 mg UO_3 pro Kilo die Höhe von 320 mm erreichte. Die Pulsfrequenz zeigte jedoch noch immer keine Veränderungen; sie blieb wie vorher 160—200.

Diese Drucksteigerung dauerte aber nur einige Minuten; darauf begann der Druck zu sinken und nahm progressiv ab, trotz der fortgesetzten neuen Injectionen, bis (nach 1¼ Stunde) der Tod eintrat.

Im Ganzen dauerte der Versuch 2 Stunden und die gesammte injicirte Menge des Doppelsalzes betrug 2,0 g UO_3, also pro Kilo **340 mg** UO_3, mithin etwas mehr als bei der Katze.

Es folgt aus diesen Versuchen:

1. Dass zur sofortigen Tödtung eines Thieres durch intravenöse Injection des Doppelsalzes Dosen erforderlich werden, welche hundert Mal grösser sind als diejenige, welche bei subcutaner Application nach einigen Tagen den Tod herbeiführt.

2. Dass durch intravenöse Injection des Doppelsalzes sofort weder Puls noch Respiration wesentlich beeinflusst werden.

3. Endlich, dass sogar vierzig Mal grössere Dosen als die subcutan tödtliche keinen Einfluss auf den Blutdruck haben, und dass nur etwa die 76fache Dosis eine enorme Steigerung des Blutdruckes mit darauffolgendem Sinken derselben hervorbringt.

4. Es findet wahrscheinlich durch diese colossalen Dosen eine intensive Reizung des vasomotorischen Centrums mit schnell darauffolgender Lähmung desselben statt, welcher dann eine Lähmung auch des übrigen Centralnervensystems folgt.

Der während des Versuches gelassene Harn enthielt Spuren von Eiweiss, aber keinen Zucker.

Bei der Section erwies sich die Magen- und Darmschleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und stellenweise ecchymosirt. Die Nieren und die Leber von stärkerer Blutfülle. Am Herzen befanden sich einige fingerkuppengrosse subepicardiale und mehrere linsen- bis fingerkuppengrosse, intensiv schwarzrothe subendocardiale Ecchymosen, besonders an der Bicuspidalklappe.

Bei einem dritten Versuche wurde einem kräftigen, grossen Hunde von 20 Kilo (Versuch XLIV) in eine oberflächliche Vene des

linken Fusses vom Doppelsalz eine kleine Menge, entsprechend 1 mg UO_3, injicirt. Bei der Zuschnürung des Gefässes floss jedoch ein Theil der Lösung wieder heraus, so dass der Hund ganz sicher weniger als ein **halbes Decimilligramm** UO_3 pro Kilo erhalten haben muss. Sein erster Harn, 5 Stunden nach der Injection gelassen, enthielt noch keine pathologischen Beimengungen. Dagegen war der Harn der nächsten, ebenso wie der in den darauffolgenden 10 Tagen exquisit eiweiss- und zuckerhaltig mit einem Zuckergehalt von 1 %. Nach Ablauf dieser Zeit erholte sich zwar der Hund vollständig, und blieb auch den folgenden Monat ganz gesund; es ist durch diesen Versuch aber doch nachgewiesen, dass nach intravenöser Application des Urans eine mehrtägige Albuminurie und Glycosurie erfolgt, selbst wenn die Giftmenge nur 0,00005 g pro Kilo Thier beträgt. Bei Arsen und Antimon tritt nach so kleinen, ebenso applicirten Giftmengen überhaupt keine Vergiftung mehr ein.

2. Wirkung des Doppelsalzes auf Vögel.

a) Bei Application per os.

Von den Warmblütern erschienen mir Vögel mit Rücksicht auf die Glycosurie die wichtigsten Versuchsthiere, denn bei ihnen beabsichtigte ich, den Minkowski'schen Versuch, d. h. die Exstirpation der Leber vorzunehmen, um den Einfluss dieses Organs auf die Zuckerausscheidung zu studiren. Es stellte sich aber heraus, dass die Vögel, speciell Gans, Hahn, Krähe und Taube, nach Urandarreichung keine Glycosurie bekommen. Bei Gelegenheit dieser Versuche habe ich indessen constatirt, dass die Vögel namentlich per os bedeutende Quantitäten des Doppelsalzes vertragen.

Ich fütterte zwei Hähne und zwei Krähen (Versuch XXXIV bis XXXVII) anfangs mit kleineren und, als diese keine Wirkung zeigten, mit grösseren Mengen des Doppelsalzes. Es stellte sich dabei heraus, dass selbst **2000 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes refracta dosi verabreicht, ebenso wie einmalige Dosen bis zu **1315 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes gegeben, ohne Wirkung waren. Nur eine Dosis von **1950 mg** UO_3 pro Kilo, auf einmal per os gegeben, erzeugte acute Vergiftungserscheinungen, die auch zum Tode führten.

Bei der Section der per os vergifteten Hähne und Krähen fanden sich reichliche Ecchymosen im unteren Abschnitte des Oesophagus, dem sogen. Vormagen, sowie stärkere Gefässinjection und einzelne Ecchymosen in der gesammten Darmschleimhaut.

b) Bei Application unter die Haut.

Eine ähnliche Widerstandsfähigkeit wie bei Vergiftung per os zeigten die Vögel auch der subcutanen Verabfolgung des Doppelsalzes gegenüber; kleinere Quantitäten als **45 mg** UO_3 pro Kilo er-

wiesen sich beim Hahn und der Taube ganz unwirksam (Versuch XXXVIII und XXXIX). Auch eine während 2 Monaten in Intervallen von 10 Tagen refracta dosi injicirte Menge des Doppelsalzes, entsprechend **118 mg** UO_3 pro Kilo, bewirkte ausser einer mässigen Abmagerung keine wesentlichen Krankheitserscheinungen (Versuch XXXVIII).

Dagegen führte eine einmalige Dosis des Doppelsalzes, entsprechend **53 mg** UO_3 pro Kilo, in 2 Fällen beim Hahn in 19 Stunden den Tod herbei (Versuch XXXVIII und XL). Ebenso tödtete eine einmalige Dosis des Doppelsalzes, entsprechend **49 mg** UO_3 pro Kilo, eine Gans in 54 Stunden (Versuch XLI).

Pathologisch-anatomisch fanden sich bei den subcutan vergifteten Vögeln reichliche Ecchymosen im Peritoneum sowie in der Schleimhaut des gesammten Darmtractus, an beiden Blättern des Pericards und unter dem Endocard. Bei der Gans waren diese Erscheinungen intensiver ausgesprochen als bei den Hähnen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Gänseniere zeigten sich die Epithelien einiger Tubuli contorti geschwellt, körnig zerfallen und desquamirt. In den Bowman'schen Kapseln fanden sich feinkörnige Massen und in den letzteren hier und da einzelne desquamirte Epithelien.

Ich taxire somit die subcutan tödtliche Minimaldosis für Vögel, pro Kilo auf UO_3 berechnet, zu 49—53 mg, und auf U berechnet zu 40,6—44 mg; sie sind somit vierzig Mal unempfindlicher als Säugethiere.

3. Wirkung des Doppelsalzes auf Frösche.

Eine Reihe von 30 Versuchen an Sommer- und Winterfröschen belehrte mich, dass Rana temporaria gegen das Uran noch viel unempfindlicher ist als die schon ziemlich unempfindlichen Vögel. Sämmtliche Versuche wurden in der Weise vorgenommen, dass das Doppelsalz den Fröschen in den dorsalen Lymphsack eingeführt wurde.

Dosen entsprechend **161—460 mg** UO_3 pro Kilo Frosch erwiesen sich dabei als ganz unwirksam. Noch am 37. Tage nach der subcutanen Injection befanden sich die Frösche ganz wohl.

Dagegen bewirkten Dosen von **478—600 mg** UO_3 pro Kilo bei einigen Fröschen geringe Paresen mit herabgesetzter Erregbarkeit für mechanische und chemische Reize, wobei sich die Frösche jedoch schnell erholten und am Leben blieben, bei anderen aber trat nach durchschnittlich $2—3 \times 24$ Stunden der Tod ein.

Höhere Dosen als 600 mg UO_3, d. h. solche von **660 mg** ab pro Kilo, hatten stets den Tod zur Folge. Und zwar pflegte durch Dosen von 660 mg bis 1,11 g UO_3 pro Kilo der Tod durchschnittlich nach $2\frac{1}{2} \times 24$ Stunden, durch 2,10 g UO_3 pro Kilo nach $1\frac{1}{2} \times 24$ Stunden und durch 5,28 g UO_3 und mehr pro Kilo schon nach einigen Stunden einzutreten.

Das Krankheitsbild war bei den mit grösseren Dosen vergifteten Fröschen überall gleich. Anfangs traten Paresen der Extremitäten auf; die Frösche ertrugen dauernd die Rückenlage.

Dann stellte sich eine complete Lähmung ein; die Frösche lagen ganz bewegungslos und reagirten weder auf mechanische noch auf chemische Reize. Nur die faradische Erregbarkeit war noch erhalten, aber erheblich vermindert, und das Herz pulsirte noch. Nach einigen Stunden trat Herzstillstand ein, welchem bald auch Schwund der faradischen Erregbarkeit folgte. Glycosurie habe ich bei den Fröschen ebenso wie bei den Vögeln nicht nachweisen können.

4. Wirkung des Doppelsalzes auf Würmer.

Zur Untersuchung dienten Ascaris mystax, Taenia crassicollis, Taenia cucumerina und Gordius aquaticus. Die Tänien starben schon innerhalb der ersten 2 Stunden, selbst wenn die Lösung nur 0,5 % Gift enthielt; in 0,1 %igen Lösungen lebten sie bis zu 6 Stunden, während die Ascariden und Gordien darin 24 Stunden ohne Schaden verweilen konnten. In 0,25 %igen Lösungen starben die Gordien nach 24 Stunden und die Spulwürmer am 2. Tage. (Die Controlthiere lebten viel länger.)

Da Ascariden und Gordien gegen die meisten Gifte ganz refractär sind und nur den Protoplasmagiften erliegen, so ist dies ein neuer Beweis dafür, dass das Uran in der That zu den stärksten Giften gehört und eigentlich nur mit Quecksilbersublimat verglichen werden kann. Es wäre von grossem Interesse, diesen Vergleich auch an Bacterien fortzusetzen.

VI. Locale Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons.

Da nach den eben besprochenen Versuchen das Uran zu den Protoplasmagiften gehört, musste seine Wirkung bei localer Einwirkung weiter studirt werden. Diesem Zwecke dienen die nachfolgenden Versuche.

1. Wirkung auf Flimmerepithelien.

Zwei kleine Schleimhautstückchen, aus dem Rachen eines Frosches [1]) entnommen, wurden auf je einen Objectträger in einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gelegt behufs Beobachtung der Flimmerbewegung. Aus einem dieser Präparate wurde die Kochsalzlösung vermittelst eines Stückchens Filtrirpapier weggesogen und während dessen von der anderen Seite des Deckgläschens einige Tropfen der Doppelsalzlösung, die 0,75 % UO_3 enthielt, zugesetzt. 7 Minuten lang

[1]) Die nächstfolgenden Versuche wurden sämmtlich an Frühlingsfröschen angestellt.

war dabei keine Aenderung in der Flimmerbewegung zu constatiren. Erst nach weiteren 3 Minuten trat eine geringe Verlangsamung ein, die im Laufe von 20 Minuten immer mehr zunahm bis zum völligen Stillstand. Es wurde nun das Präparat mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen, um das Uran zu entfernen. Es trat aber keine Bewegung wieder ein. Das Controlpräparat dagegen zeigte noch längere Zeit darauf ungestörte Flimmerbewegung.

Eine Wiederholung des Versuches bot dieselbe Erscheinung dar.

Es folgt also daraus, dass das Doppelsalz auch in mässig starker Concentration **keinen sofortigen** Einfluss auf die Flimmerepithelien hat, wohl aber einen innerhalb der ersten halben Stunde sich entwickelnden. Das weinsaure Uranoxydnatron ist also wohl ein Protoplasmagift, nur tritt die Wirkung sehr langsam ein. Genau dasselbe Ergebniss hatten wir auch bei den Versuchen mit Gordien und Spulwürmern zu verzeichnen; dort dauerte es sogar 1—2 Tage, ehe die Wirkung eintrat.

2. Wirkung auf den Muskel.

Zwei Musc. Sartorii eines Frosches wurden in die Doppelsalzlösung mit 1 % UO_3 gelegt. Sie zuckten spontan und etwas lebhafter als die in eine physiologische Kochsalzlösung gebrachten Controlpräparate. Nach 40 Minuten hatten jedoch die spontanen Zuckungen aufgehört, und es erfolgten auf den faradischen Strom nur höchst träge Contractionen, während die Muskeln in der Controllösung auf den faradischen Strom sehr lebhaft reagirten. Im Laufe einer weiteren Stunde nahm die faradische Erregbarkeit der in der Giftlösung befindlichen Muskeln allmählig ab, um nach einer folgenden Viertelstunde ganz zu verschwinden, während die Controlmuskeln noch gut reagirten.

Ich wiederholte den Versuch mit einer geringen Modification, indem ich statt der 1%igen eine 0,5%ige UO_3-Lösung des Doppelsalzes anwendete. Eine 3stündige Beobachtung vermochte keinen auffallenden Unterschied im electrischen Verhalten der Muskel in der Giftlösung und der in der Controllösung zu constatiren.

Es folgt also auch aus diesen Versuchen, ebenso wie aus denjenigen mit dem Flimmerepithel, dass das Doppelsalz in mässig starker Concentration sich als ein Protoplasmagift erweist, dessen Wirkung aber nicht sofort, sondern erst allmählig zur Geltung kommt, und zwar erscheint die Muskelsubstanz dem Gifte gegenüber noch weniger empfindlich als das Flimmerepithel.

3. Wirkung auf motorische Nerven.

Ein ziemlich indifferentes Verhalten dem Doppelsalz gegenüber zeigte auch der Froschnerv, wenigstens in der ersten Zeit der Einwirkung.

Ich präparirte einen Froschschenkel mit seinem Nervus Ischiadicus, tauchte den Nerv in eine Lösung des Doppelsalzes mit 1% UO_3

und den zugehörigen Unterschenkel in eine physiologische Kochsalzlösung. Während 1½ Stunden verhielten sich beide Nerven dem faradischen Strom gegenüber ganz gleich. In der nächstfolgenden Stunde aber nahm die electrische Erregbarkeit des in die Giftlösung gelegten Nerven allmählig ab, um nach einer weiteren Stunde völlig zu verschwinden.

Eine Wiederholung dieses Versuches zeigte genau dasselbe Resultat.

Ich modificirte nun den Versuch durch Aendern der Concentration der Giftlösung. Aber auch für den Nerven erwies sich eine Lösung des Doppelsalzes mit 0,5 % UO_3 im Laufe von 4 Stunden als ganz indifferent.

Das Ergebniss dieser Versuche steht demnach mit den vorher beschriebenen in vollem Einklang, lässt aber vermuthen, dass als bacterientödtendes Mittel das Urandoppelsalz wohl nicht verwendbar sein wird. Seine Giftwirkung betrifft wahrscheinlich hauptsächlich die äusserst empfindliche Substanz der Ganglienzellen des Nervensystems.

4. Wirkung aufs Herz.

Auf ein durch einen Fensterschnitt blossgelegtes Froschherz applicirte ich zunächst tropfenweise die Doppelsalzlösung mit 2,5 % UO_3. Es stellte sich heraus, dass auch 40 Tropfen dieser Lösung (entsprechend 50 mg UO_3, also der doppelten letalen Dosis bei subcutaner Injection) einen höchst geringen Einfluss auf die Zahl der Herzschläge ausübten. Es trat nur eine unbedeutende Verminderung derselben von 52 auf 44 in der Minute ein. Ich setzte die weitere Giftapplication fort durch Injection unter die Haut des Oberschenkels, und zwar alle 5 Minuten je 1 ccm der Doppelsalzlösung mit 25 mg UO_3. Zwei solche Injectionen waren ohne wesentlichen Erfolg. Die Zahl der Herzschläge betrug immer 40 in der Minute. Aber die dritte Injection bewirkte nach 1 Minute ein Sinken der Zahl der Herzschläge auf 32 und 24 in der Minute, wobei zugleich eine totale Lähmung der Willkürbewegung des Frosches mit Herabsetzung seiner mechanischen und chemischen Erregbarkeit auftrat. Eine nochmalige Injection von 25 mg UO_3 brachte die Zahl der Herzzschläge auf 16 herunter, worauf aber auch völliger Herzstillstand und der Tod des Frosches eintrat.

Der Versuch dauerte 1 Stunde 19 Minuten, und der Frosch bekam im Ganzen 150 mg UO_3 oder pro Kilo 5,0 g UO_3 (d. h. die 8fache Menge der letalen Dosis für Frösche), ohne dass eine specifische Herzwirkung zu bemerken war. Die jedoch zuletzt eingetretene starke Verlangsamung der Herzschläge war entschieden dem herannahenden Tode in Folge der allgemeinen Intoxication zuzuschreiben.

Um die Beeinflussung des Herzens durch das Urandoppelsalz genauer zu studiren, durchströmte ich nun das Froschherz an dem **Williams'schen Apparat** mit defibrinirtem Kaninchenblut, welches ich mit der etwa doppelten Menge von physiologischer Kochsalzlösung

(30 : 70) verdünnt hatte. Die Menge der durchströmten Blutmischung betrug 40 ccm, und ich setzte derselben von Zeit zu Zeit bestimmte Quantitäten des Doppelsalzes zu.

Da bereits beim vorigen Versuche constatirt wurde, dass relativ grosse Quantitäten wie 150 mg UO_3 von keinem specifischen Einfluss auf das Herz sind, so begann ich beim Williams'schen Versuche sofort mit einer sehr starken Dosis, nämlich mit **200 mg** UO_3 als Doppelsalz.

Sobald nun das Doppelsalz der strömenden Blutmischung zugesetzt war, etablirte sich alsbald folgende Erscheinung. Die Herzaction wurde abgeschwächt, die Contractionen im Stadium der Systole unvollkommen, mangelhaft, das ganze Herz wurde in der Diastole stärker ausgedehnt: die Pulsfrequenz sank von 40 auf 34 und 32; es trat eine Abnahme der Stromgeschwindigkeit von 6 ccm auf 1 ccm pro Minute ein. Die Herzpulsationen wurden kaum merklich; das Herz schien zeitweise dauernd in Diastole verharren zu wollen. Nach wenigen Minuten jedoch wurden die Herzactionen wieder ausgiebiger und kräftiger, die Stromgeschwindigkeit stieg auf die normale Höhe von 5,5 ccm an, dagegen blieb die Pulszahl immer gering, 28—32 in der Minute. In diesem verbesserten Zustande verblieb das Herz $2^1/_4$ Stunden, worauf ich der Blutmischung noch **400 mg** UO_3 zusetzte.

Wieder trat ein Ueberwiegen der Diastole, Schwächung der Systole und Sinken der Stromgeschwindigkeit von 4 ccm auf 1 ccm ein, aber die Pulszahl blieb dieselbe, d. h. 28 in der Minute. Nach wenigen Minuten erfolgte jedoch auch jetzt eine Erholung des Herzens. Die systolischen Zusammenziehungen wurden vollkommener, die Stromgeschwindigkeit stieg wieder auf 4 ccm, um jedoch sofort spontan auf 3 ccm zurückzugehen. So verblieb das Herz auch die folgenden $1^1/_2$ Stunden, worauf ich nochmals **400 mg** UO_3 hinzufügte.

Auch jetzt erfolgte eine grössere Volumzunahme des Herzens während der Diastole und eine hochgradige Abschwächung der systolischen Contractionen, so dass letztere nur an der Herzspitze einigermassen zu bemerken waren. Die Pulszahl blieb jedoch immer constant, 26—28 in der Minute, und die Stromgeschwindigkeit betrug 2—3 ccm. Nach einigen Minuten erholte sich das Herz wieder und die Contractionen wurden ausgiebiger.

Der ganze Versuch dauerte 5 Stunden, und das Herz schlug noch weiter fort. Es strömte also durch das Herz während mehrerer Stunden im Ganzen 1,0 g UO_3, d. h. 40—50 Mal so viel UO_3, als zu einer Vergiftung des Frosches nöthig wäre, und dennoch trat keine bleibende Störung am Herzen ein.

Eine Wiederholung des Williams'schen Versuchs führte zum selben Resultat, indem nach Zusatz sehr grosser Giftmengen eine bedeutende diastolische Volumzunahme des Herzens mit Verminderung der systolischen Zusammenziehungen eintrat, um aber nach einigen Minuten zum Status quo ante zurückzukehren.

Es folgt also aus letzteren Versuchen, dass bei den Vergiftungen der Frösche mit tödtlichen Dosen des Doppelsalzes das Herz nicht unmittelbar durch das Gift irreparabel beeinträchtigt wird.

Alles dies gilt natürlich nicht von den einfachen Uransalzen, welche sowohl für Flimmerzellen als für Nerven, Muskeln und für das isolirte Herz sehr stark giftig sind.

5. Wirkung auf die Gefässe.

Die Wirkung des Doppelsalzes auf die Gefässe studirte ich an Nieren eben geschlachteter Ochsen. Vom Momente des Todes der Ochsen bis zum Beginn des Durchströmungsversuches vergingen höchstens 40 Minuten. Die Nieren wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von Kobert und Thomson beschriebenen Weise ausgeführt, die in diesen Institutsarbeiten oft besprochen worden ist.

Die von mir vorgenommenen 3 Durchströmungsversuche haben in übereinstimmender Weise gezeigt, dass das Doppelsalz, auch in sehr kleinen Mengen dem Blute zugesetzt, eine erhebliche Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit, also eine Erweiterung der Gefässe bewirkt. Die Einwirkung des Giftes auf die Gefässe manifestirte sich stets sofort, und nur bei den sehr kleinen Giftzusätzen erst nach ein Paar Minuten.

Drücken wir den Geschwindigkeitszuwachs in Procenten aus und berechnen wir die zugesetzte Menge Doppelsalz auf UO_3 und pro 1000 ccm Blut, so erhalten wir folgende Durchschnittszahlen:

Pro Mille Gehalt des Blutes an Gift	Zuwachs an Stromgeschwindigkeit
1,25	123,50%
1,00	100,00 „
0,25	66,66 „
0,12	61,90 „
0,05	51,24 „
0,03	42,42 „
0,02	50,00 „
0,01	33,00 „

Wie lange diese Stromverbreiterung angehalten haben würde, wurde nicht untersucht, da die Durchströmungen mit dem vergifteten Blute immer nur kurzdauernde waren, 1 bis höchstens 3 Minuten.

Während also das Herz den kleinen Mengen des Doppelsalzes gegenüber sich ganz indifferent verhielt und nur nach sehr grossen Dosen eine vorübergehende Schwächung seiner Thätigkeit darbot, reagiren die peripheren Gefässe auch auf die kleinsten Quantitäten des Doppelsalzes sofort mit einer Erweiterung, deren Dauer ich allerdings nicht untersucht habe.

Wir werden später eine Thatsache kennen lernen, durch welche die Erweiterung sich vielleicht mit erklären lässt. Vorläufig erwähne ich bloss, dass bei den Durchströmungsversuchen sich die überraschende Thatsache wahrnehmen liess, dass das aus der Vene ausströmende vergiftete Blut eine auffallend hellrothe

Farbe besass. Dieser Umstand regte mich zu einer weiteren Reihe von Versuchen an, deren Ergebniss ich im folgenden Capitel mittheile.

Eine Niere, welche während der ganzen Zeit des Versuchs von 625 mg UO_3 durchströmt wurde, untersuchte ich mikroskopisch. Trotzdem aber, dass Uran ein sehr intensives Nierengift darstellt und die durchgeflossene Menge eine enorm grosse, nach Litern sich berechnende war, liessen sich keine parenchymatösen Veränderungen an der Niere nachweisen.

Ich stimme daher Blumberg[1]) bei, der auf Grundlage seiner Durchströmungsversuche die Ansicht ausspricht, dass die Nierenepithelien der zu den Durchströmungsversuchen angewandten Nieren bereits abgestorben und daher nicht mehr reactionsfähig sind. Umgekehrt aber zeigen meine Versuche aufs beste, dass die Gefässe der eben herausgeschnittenen Niere nicht todt sind, sondern ausserordentlich fein auf Vergiftungen reagiren, und zwar proportional der Giftdosis.

6. Wirkung des Doppelsalzes auf das Blut.

3 Reagensröhrchen wurden aufgestellt; das eine war leer, in dem anderen befand sich 1 ccm einer 1%igen Urannitratlösung und im dritten 1 ccm der Doppelsalzlösung, welche 2,5 % UO_3 enthielt. Liess man nun in diese Reagensröhrchen frisch aus der Ader entnommenes, also undefibrinirtes Blut hineinfliessen, so bemerkte man, dass im zweiten Reagensröhrchen, wo das Urannitrat sich befand, sofort ein braunschwarzes Coagulum entstand, während im ersten, wo kein Zusatz war, das Blut erst nach circa 3 Minuten zu einem braunrothen Coagulum wurde, und im dritten, wo das Doppelsalz sich befand, überhaupt gar keine Gerinnung eintrat, sondern das Blut blieb hellroth und flüssig. Dass die beiden Salze sich verschieden verhalten würden, liess sich unter Berücksichtigung der beiden Salzen innewohnenden verschiedenen Eigenschaften vermuthen, und desshalb wählte ich auch zu meinen weiteren Untersuchungen das den Eiweisslösungen gegenüber indifferente Doppelsalz. Dasselbe zeigte, dem Blute zugesetzt, noch folgende interessante Eigenschaften.

Es wurden 6 offene Reagensröhrchen aufgestellt, in 4 wurde das Doppelsalz hineingebracht mit folgenden Mengen UO_3: 10 mg, 1 mg, 0,5 mg und 0,1 mg. Dann wurden alle 6 Reagensröhrchen mit je 25 ccm einer Mischung von 1 ccm defibrinirtes Rinderblut auf 99 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung versetzt und im warmen Zimmer aufbewahrt. Nach 16 Stunden waren in den 2 Reagensröhrchen ohne Giftzusatz die Blutkörperchen fast ganz aufgelöst (wohl durch Fäulniss) und das Hämoglobin, mit Ausnahme der obersten Schichten, war reducirt, während in den anderen 4 Reagensröhrchen die Blutkörperchen wohlerhalten O-haltig geblieben waren und sich gut abgesetzt hatten.

[1]) Vgl. J. Blumberg, Ueber die vitalen Eigenschaften isolirter Organe. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. Dieselbe wird später in diesen Arbeiten zum Abdruck kommen.

Ein gleicher Versuch, von Neuem angestellt, war von demselben Erfolg.

Aehnliche Versuche, aber mit luftdicht verschlossenen Fläschchen wiederholt, zeigten dasselbe Resultat in noch plausiblerer Weise. Während die unvergiftete Blutkochsalzmischung nach 16 bis 19 Stunden vollkommene Reduction des Hämoglobins zeigte, blieben bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins viel längere Zeit erhalten, und zwar

bei Zusatz von 0,05 mg UO_3 auf 10 ccm Blutmischung oder 5,0 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutmischung **3 Mal 24 Stunden** lang;

bei Zusatz von 0,01 mg UO_3 auf 15 ccm Blutmischung oder von 6,6 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutlösung ebenfalls **3 Mal 24 Stunden** lang, ja noch länger;

bei Zusatz von 0,5 mg UO_3 auf 15 ccm Blutmischung oder von 33,3 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutmischung **7 Mal 24 Stunden.**

Ausserdem waren auch bei diesen Versuchen die rothen Blutkörperchen der unvergifteten Blutkochsalzmischung nach ein Paar Tagen ganz aufgelöst, während die der vergifteten Blutmischung noch einige weitere Tage wohlerhalten blieben und sich mit schön hellrother Farbe auf dem Boden absetzten.

Eben solche Versuche, mit in destillirtem Wasser (im Verhältniss von 1 : 100) gelöstem Blut mehrfach wiederholt, zeigten dieselben Erscheinungen; während die Blutlösung ohne Doppelsalz durchschnittlich nach 20 Stunden reducirtes Hämoglobin zeigte, waren bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins noch längere Zeit, meist noch mehrere Tage danach, erhalten. Folgende Vergleichstabelle giebt die Zeiten der Reduction des Oxyhämoglobins bei Zusatz verschieden grosser Mengen des Doppelsalzes an, wobei zu bemerken ist, dass ohne Zusatz des Doppelsalzes die Reduction nach circa 20 Stunden eintrat. Die Reduction erfolgte dagegen bei Zusatz von

5,0 Theilen UO_3		auf 1000000 Thle. Rinderblutlösung	nach	5,5 × 24 Stunden
6,6	„		„	6 × 24 „
33,3	„		„	10 × 24 „
66,6	„		„	10 × 24 „

Mit Hundeblut angestellte entsprechende Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Es folgt also aus diesen Versuchen, dass das Urandoppelsalz ähnlich wie die Blausäure die Eigenschaft besitzt, noch in hunderttausendfacher Verdünnung dem Blute zugesetzt, die O-Abgabe des Hämoglobins bedeutend zu vermindern, und es erweist sich hiermit das Uran als ein Gift, welches, selbst in geringen Mengen in den Kreislauf gebracht, von deletärer Wirkung auf den Organismus sein muss, indem es die innere Athmung bedeutend zu hemmen vermag. Die bei den Durchströmungsversuchen beobachtete gefässerweiternde Wirkung lässt sich vielleicht durch diese innere Erstickung erklären.

Wir haben unsere Fläschchen mit der Blutlösung im diffusen

Sonnenlicht gehalten und diese Versuche im Mai bei starker Hitze ausgeführt. Es ist anzunehmen, dass im Winter die Resultate noch eclatanter ausfallen.

Kleinere Zusätze als 0,5 mg UO_3 pro 100 ccm Blutlösung (oder 5 Theile UO_3 pro 1000000 Theile Blutlösung) erwiesen sich als nicht mehr wirksam; sehr grosse Zusätze des weinsauren Uranoxydnatrons dagegen verhinderten die Wirkung einfach aus dem Grunde, da die beigemengte Weinsäuremenge schon so beträchtlich war, dass sie durch ihre reducirende Kraft die Wirkung des Urans übercompensirte.

VII. Resorption und Ausscheidung des Urans.

Dass das Urannitrat von der Magendarmschleimhaut aus resorbirt wird, folgt aus dem vorliegenden Material unbedingt. Denn nach sämmtlichen stomachalen Applicationen desselben traten die typischen Vergiftungserscheinungen ein. Was aber das Doppelsalz betrifft, so müssen wir eine geringere Resorptionsfähigkeit desselben durch die Magendarmwand annehmen.

Es folgt dies

1. aus dem Verhalten der Vögel, welche im Grossen und Ganzen dem Doppelsalze gegenüber allerdings eine gewisse Widerstandsfähigkeit aufweisen, aber dennoch per os bei weitem grössere Quantitäten derselben, als bei subcutaner Application, ohne auffallende Krankheitssymptome vertrugen;
2. in noch eclatanterer Weise aus den Versuchen an Ratten. Diese Thiere, welche bei den subcutanen Injectionen des Doppelsalzes noch empfindlicher als Hund, Katze und Kaninchen sich erwiesen, vertrugen dagegen per os sehr bedeutende Mengen des Doppelsalzes, wie 1,0 g UO_3 pro Kilo;
3. endlich haben wir auch an Hunden die Beobachtung gemacht, dass sie bei innerlicher Darreichung von 65 mg UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes bloss eine vorübergehende Albuminurie und Glycosurie zeigten, sich darauf aber vollkommen erholten, während andere Hunde, denen die äquivalente Menge des Giftes in Form des Urannitrats per os verabfolgt worden war, das typische Bild der intensiven Intoxication mit letalem Ausgange nach 3×24 Stunden aufwiesen.

Es kann aus diesem Verhalten der Uransalze der Schluss gezogen werden, dass die Resorption derselben von der Magendarmschleimhaut aus nur nach vorheriger Anätzung der Schleimhautepithelien erfolgt.

Das Urannitrat greift stark die Schleimhaut an, daher ist es auch stets resorbirt worden, in welcher Concentration es auch gegeben wurde. Das Doppelsalz dagegen ätzt in kleinen Quantitäten, resp. in verdünnter Lösung fast gar nicht. Nur grössere Quantitäten, resp. stärkere Lösungen waren im Stande, eine Alteration der Schleimhautepithelien hervorzurufen. Ich nehme daher an, dass vom dargereichten

Urannitrat eine grosse Menge resorbirt wurde, während vom Doppelsalze nur ein kleiner Bruchtheil zur Resorption gelangt, indem vielleicht nur eine kleine Schleimhautstelle, die besonders stark der Doppelsalzlösung ausgesetzt war, eine geringe Läsion erfahren hatte und für einen kleinen Theil des Giftes durchlässiger wurde.

Ich glaube somit das Uran in die Gruppe derjenigen Metalle einreihen zu müssen, die in Form ätzender Salze von der Magendarmschleimhaut wohl und leicht resorbirt werden, in Form der Doppelsalze aber nur nach erfolgter Läsion der Intestinalmucosa.

Betreffs der Ausscheidung des Urans in Se- und Excreten kann ich nur auf die Literatur hinweisen. Wie oben hervorgehoben, fand Rabuteau Spuren des Urans in der Galle des mit essigsaurem Uranoxyd vergifteten Hundes, während er im Harn das Metall nicht finden konnte. Chittenden dagegen fand das Uran wohl im Urin seiner per os mit Urannitrat vergifteten Kaninchen.

Ich selbst habe diese Frage experimentell nicht verfolgt, glaube aber immerhin annehmen zu müssen auf Grundlage der hochgradigen Veränderungen an den Nieren und an der Magendarmschleimhaut selbst subcutan mit Uran vergifteten Thiere, dass das Uran durch die Nieren und durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird.

Résumé.

Ueberblicken wir die von uns gewonnenen Resultate, so sehen wir, dass das Uran, wenn es von der Magenschleimhaut resorbirt oder durch subcutane Injection dem thierischen Organismus einverleibt worden ist, ein eminent giftiges Metall darstellt. Nach so kleinen subcutanen Dosen wie **0,5—2 mg** UO_3 pro Kilo erfolgt noch unter den intensivsten Vergiftungserscheinungen der Tod.

Bemerkenswerth ist, dass sehr kleine subcutane Dosen des Uranoxyds (wenige Milligramm pro Kilo) fast ebenso rasch tödtlich wirken wie bedeutend grössere. Bei grossen Dosen tritt nur die intensivere Affection der betroffenen Organe mehr in den Vordergrund.

Es ist ferner hervorzuheben, dass in den ersten Tagen nach der Vergiftung, mit Ausnahme des pathologischen Harns, keine auffallenden Erscheinungen zu constatiren sind. Dafür stellen sich aber späterhin die deletären Wirkungen mit um so gesteigerter Energie ein. Das ganze Krankheitsbild trägt demnach einen exquisit subcutanen Charakter.

Aus dem gesammten Befunde folgt zunächst, dass das Uran mit den anderen Metallen die den letzteren eigenthümlichen giftigen Eigenschaften ebenfalls theilt. Es ruft eine sehr schwere Gastroenteritis hervor, namentlich wenn es in Form des intensiv ätzenden Urannitrats und Uranacetats per os dargereicht wird. Die gesammte Darmschleimhaut erscheint von zahlreichen hämorrhagischen Geschwüren durchsetzt. Es bewirkt selbst in so kleinen subcutanen Dosen wie **1 mg** UO_3 pro Kilo eine intensive parenchymatöse und nach **2 mg** UO_3 pro Kilo eine exquisit hämorrhagische Nephritis. Es hat ferner

die schwersten Lähmungserscheinungen zur Folge, die in relativ kurzer Zeit wie 1—2 Tagen den Tod nach sich ziehen. Allerdings dürfte vielleicht auch eine urämische Intoxication in Folge der bedeutenden prämortalen Anurie hier mit im Spiele sein.

Wie aber an gehöriger Stelle hervorgehoben, entfaltet das Uran in viel geringeren Dosen deletäre Wirkungen als alle anderen Metalle.

Es unterscheidet sich ferner wesentlich von anderen Metallen durch folgende Eigenthümlichkeiten:

Es erzeugt ausser den bedeutenden Hämorrhagien in der Magendarmschleimhaut und in der Niere noch zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengrosse Ecchymosen am Pericard, Endocard und in der Musculatur des Herzens, ebenso wie in der Leber, wie es besonders beim Versuch XV (vgl. S. 21) der Fall war, so dass der Eindruck gewonnen wird, dass das Uran direct die Gefässwand sehr erheblich alterirt.

Dass letztere von diesem Metall in der That beeinflusst wird, ersieht man auch aus den Durchströmungsversuchen, die bei geringem Zusatz des Giftes zum Blut eine sofortige beträchtliche Gefässerweiterung zur Folge hatten. Diese Alteration der Gefässwand hängt aber ganz bestimmt mit der von mir beobachteten Beeinflussung des Blutes durch das Uran zusammen, welche in einer erheblichen Behinderung der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins besteht. Durch diese Eigenschaft die Reduction des Oxyhämoglobins zu hemmen, kommt das Uran der Blausäure sehr nahe, welche nach Geppert[1]) eine derartige Functionsstörung der Gewebe bewirkt, dass letztere den O, der ihnen geboten wird, nicht mehr aufnehmen, indem sie unter dem Einfluss der Blausäure die Fähigkeit verloren haben, den Sauerstoff an sich zu ziehen. Eine Veränderung des Blutes selbst stellt Geppert in Abrede, während Kobert[2]) behauptet, dass die Sauerstoffzehrung im Blute durch Blausäure noch bei einer Verdünnung von 1 : 1000000 wesentlich retardirt wird. Er pflegt diesen Versuch sogar in seinen Vorlesungen zu demonstriren. Ich kann auf Grundlage meiner Experimente nicht entscheiden, ob die Ursache der retardirten Sauerstoffabgabe des Hämoglobins unter dem Einfluss des Urans in einer Veränderung des Hämoglobins selbst oder in einer Veränderung der im Blute enthaltenen reducirenden Stoffe liegt. Es bedarf hier vielmehr ähnlicher Respirationsversuche und Blutgasanalysen, wie sie Geppert angestellt hatte. Wie dem aber auch sei, Thatsache ist, dass unter dem Einfluss des Urans die Sauerstoffzehrung im Blute stark retardirt wird, und diese Thatsache kann auch behülflich sein, um einige Erscheinungen der Uranvergiftung zu erklären.

Die Gefässerweiterung nach Zusatz des Urans zum Blute entsteht vielleicht aus dem Grunde, weil letzteres durch das schwer

---

[1]) Geppert, Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. Separatabdruck aus Bd. 15 der Zeitschrift für klinische Medicin.

[2]) Sitzungsberichte der Naturforscher-Gesellschaft bei der Universität Dorpat, redigirt von Prof. Dragendorff, Bd. 8, 1889, p. 444 und Bd. 9, 1889, p. 119. Ausführliches über diesen Punkt wird der Herausgeber dieser Arbeiten an anderer Stelle veröffentlichen.

reducirbar gewordene Oxyhämoglobin gleichsam wie venöses, sauerstoffarmes Blut auf die Gefässwandungen einwirkt und wie letzteres dieselben erweitert. Diese Eigenschaft des venösen Blutes wurde schon längst von Ludwig und Mosso in Leipzig nachgewiesen.

Das durch Uranzusatz schwer reducirbar gewordene Oxyhämoglobin kann auch als Ursache der intensiven Ernährungsstörungen der Gewebe betrachtet werden. Indem der Sauerstoff nicht mehr in der normalen Weise vom Hämoglobin an das Gewebe abgegeben wird, müssen Ernährungsstörungen der empfindlichsten Gewebe und Organe erfolgen. Die Nieren, die Leber, das Nervensystem sind ja solche gegen Alteration der inneren Athmung höchst empfindliche Organe; daher werden sie auch bei der Uranintoxication in so hohem Grade angegriffen.

Diese behinderte Sauerstoffabgabe des Hämoglobins an die Gewebe steht ferner gewiss in einem causalen Zusammenhange mit dem gesteigerten Gewebszerfall, welchen Chittenden durch genauere Versuche festgestellt hat und welcher sich besonders in der bedeutenden Abmagerung der Versuchsthiere kundgiebt.

Endlich steht dieses Verhalten des Oxyhämoglobins höchst wahrscheinlich mit der vorübergehenden Glycosurie nach Uranvergiftung im Zusammenhange. So lange nämlich das Uran noch im Blute kreist und die innere Athmung stört, wird die Verbrennung des Zuckers behindert und letzterer daher im Harn unverändert ausgeschieden; sobald aber das Uran auf irgend welchem Wege ausgeschieden worden ist, stellt sich die innere Athmung wieder her, und der Zucker wird wieder in normaler Weise verbrannt. Bemerkenswerth ist, dass schon Leconte das Auftreten von Glycosurie nach der Uranvergiftung durch innere Respirationsstörungen erklärte, nur führte er letztere hypothetisch auf eine Contraction der Lungengefässe zurück, welche die Circulation in der Lunge hochgradig erschweren und bedeutende venöse Stauungen veranlassen sollte. Dieser Leconte'schen Erklärung kann ich nicht beistimmen, sondern glaube in dem erst von mir constatirten Verhalten des Blutes unter dem Einfluss von Uran die Ursache der gestörten Gewebsathmung und zum Theil auch der consecutiven Glycosurie gefunden zu haben. Chittenden endlich will die Glycosurie auf eine directe Beeinflussung der Leberzellen durch das Uran zurückführen, in dem Sinne, dass entweder in ihnen die Aufspeicherung von Kohlenhydraten verhindert wird, oder dass sie alles aufgespeicherte Kohlenhydratmaterial in abnormer Menge an das Blut abgeben. Ich habe die Ueberzeugung, dass auch an entleberten Gänsen der Urandiabetes auftreten wird, womit Chittenden widerlegt sein würde. Leider ist dieser Versuch sehr schwierig, da der Urandiabetes langsam auftritt, die entleberten Gänse aber meist nicht lange leben. Aus diesem Grunde muss ich die Anstellung dieses entscheidenden Versuches geschickteren Experimentatoren überlassen.

Bei der ungeheuren Giftigkeit der löslichen Uransalze hielt es Prof. Kobert für geboten, die Aufnahme derselben in die Giftliste des russischen Reiches zu beantragen, ein Verlangen, welchem der Medicinalrath auch sofort nachgekommen ist. Möchten andere Staaten bald dasselbe thun.

II.

Ueber die Wirkungen des Wolframs.

Von

Jacob Bernstein-Kohan aus Odessa.

Einleitung.

Als ich mich an Prof. Kobert mit der Bitte um ein Thema zu einer Dissertation wandte, schlug dieser mir vor, die im Obigen abgedruckten Untersuchungen über das Uran auch auf das Wolfram auszudehnen.

Meine Aufgabe bestand also darin, die Wolframsalze in ihrer Wirkung und ihrem Verhalten zum thierischen Organismus zu untersuchen und die Stelle des Wolframs im toxikologischen Sinne in der Reihe der Metalle zu bestimmen. Diese und dergleichen Untersuchungen über solche im praktischen Leben bisher relativ wenig verwerthbare Elemente wie Wolfram scheinen vielen, sogar der Gelehrtenschaar angehörigen Männern nicht rationell zu sein, und ich möchte desshalb hier die Gründe anführen, aus denen mir eine solche Untersuchung als eine doch im höchsten Grade wünschenswerthe und rationelle erscheint.

Erstens ist jede gründliche Untersuchung aller Naturelemente wissenschaftlich berechtigt, wenn sie auch bisher noch so wenig im praktischen Leben in Gebrauch kommen, ja selbst wenn sie nie in Gebrauch kommen werden. Es kann zweitens nie vorausgesehen werden, ob nicht eine scheinbar für die Praxis zunächst unnütze Untersuchung einmal für das Leben von grösster Bedeutung werden wird, wenigstens haben wir dafür in der Geschichte der Wissenschaften schon jetzt viele Belege. Schon allein von diesem Standpunkte aus ist eine mit allen Mitteln der wissenschaftlichen Forschung ausgeführte Untersuchung des Wolframs, als eines Naturelementes, völlig berechtigt. Es giebt drittens einen in der Wissenschaft nicht etwa nur erst einmal aufgestellten Satz [1]), dass chemische Gruppen auch therapeutische

[1]) Man vergleiche darüber Henry Broadbent, Transactions of the clinical Society, Vol. **2**, 1869, p. 122; Ch. Richet, De l'action chimique des

Gruppen bilden, d. h. dass Körper, welche chemisch analoges Verhalten zeigen, auch analog auf organische Functionen wirken. Bei der bedeutenden Uebereinstimmung, die die einzelnen Glieder der Gruppe der Schwermetalle unter einander zeigen, ist es daher von nicht geringem Interesse, die Salzverbindungen der übrigen hierher gehörigen Metalle auch in ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus zu untersuchen. Es ist also von diesem Standpunkte aus eine Untersuchung des Wolframs nach der des Urans höchst wünschenswerth. In dieser Hinsicht war es meine Aufgabe, zu bestimmen, ob für Wolfram der nur noch von wenigen anerkannte, von den meisten schon verworfene Satz gilt, dass die Art seiner Wirkung nach seiner chemischen Gruppe und die Intensität seiner Wirkung im Vergleich mit anderen Elementen der Gruppe nach seinem Atomgewicht bestimmt werde, oder ob hier etwa der von S. Botkin[1]) für Cs und Rb nachgewiesene Satz gilt, dass die Art und der Grad der Wirkung sich nach dem Mendelejew'schen System der Elemente bestimmen lässt.

Es ist endlich Wolfram ein keineswegs etwa nur wenig verwerthbares Element, sondern hat vermuthlich eine grosse Zukunft. Wenn dann seine Fabrikation denjenigen Umfang annehmen wird, welcher in letzter Zeit z. B. von G. Heppe[2]) als wünschenswerth erklärt worden ist, könnte eine neue Reihe von Gewerbekrankheiten auftreten, die nur durch eine Untersuchung der Wirkung des Wolframs auf den Organismus würden erklärt werden können. Um eine Vorstellung zu geben, in wie vielen Zweigen der Industrie Wolfram schon jetzt Anwendung gefunden hat, will ich einige seiner sehr vielen Industriepräparate nennen, die ich aus verschiedenen Zeitungen zusammengestellt habe.

Vor 30 Jahren, so berichtet der genannte Heppe, wurde Wolfram zum ersten Mal zu Wolframstahl verwendet und hat sich seit der Zeit als bester Ersatz für Eisenstahl bewährt, besonders da es billiger ist und sich den atmosphärischen Einflüssen gegenüber viel widerstandsfähiger erweist als reiner Eisenstahl. Nach L. Schneider[3]) ist letztere Eigenschaft der Wolframbeimengung ausschliesslich zuzuschreiben; je mehr Wolfram, desto härter ist der Stahl und desto schwerer geht er chemische Verbindungen mit Eisen ein, wie es im gewöhnlichen Stahl das Si, P, C und dergl. thun. Durch diese seine Härte und ungewöhnliche Zähigkeit eignet sich der Wolframstahl besser als gewöhnlicher Stahl zur Bereitung von Meisseln, Bohrern, Drehstühlen, Hobeleisen, Hobelmaschinen für Eisen und Stahl, Schienen, Radeisen, Lokomotiven, Achsen, Puddeleisen, zum Zähemachen von Neusilber, Gold, Silber, Blei etc.[4]). Für telegraphische Apparate ist endlich der Wolframstahl geeigneter als Stahl ohne Wolfram, da

---

différents métaux sur le coeur. Compt. rend. T. **94**, 1882, p. 742; Ch. Richet, De la toxicité comparée des différents métaux, ibidem T. **93**, 1881, p. 649.

[1]) Sergei Botkin, Dissertation, St. Petersburg 1888. Russisch.

[2]) Chemisches Centralblatt 1887, p. 156.

[3]) Jahresbericht über die Leistungen der chemischen Technologie von Wagner-Fischer, 1885, p. 21.

[4]) Chemisches Centralblatt 1873, Nr. 27, p. 428.

er den Magnetismus viel länger als reiner Stahl bewahrt[1]). Es wird daher Wolfram in letzter Zeit in Massen aus seinen Erzen erzeugt und seine Präparate finden allmählig Verbreitung. So betrug für 1881 allein in Oesterreich die Bergbau- und Hüttenproduction der Wolframerze 625 Tonnen[2]). Viele Fabriken arbeiteten der grossen Billigkeit und leichten Darstellung wegen schon lange heimlich mit Wolframzusatz zu gewöhnlichen Stahlpräparaten; so z. B. enthalten die nordamerikanischen Stückerze 74—76% Wolframsäure, die englischen enthalten bis 80% und das französische Erz aus Limoges bis 72%. In Rosswein in Sachsen befasst sich die Fabrik von Theodor Kniesche ausschliesslich mit der Herstellung von Wolframmetall und Wolframpräparaten, und beschäftigt viele Hunderte von Arbeitern[3]). In Hannover liefert schon seit Jahren für die französische Armee der Fabrikant Biermann, der sich auch speciell mit Wolframpräparaten beschäftigt, Säbelklingen aus Wolframstahl, die so gut sein sollen, dass sie den Damascenerklingen nicht im geringsten nachstehen[4]).

Aber nicht nur als Ersatz des Eisens ist Wolfram in der Industrie verwerthet. Die vielen bronzeglänzenden Farben, welche die Salze der Wolframsäure bilden, wie z. B. wolframsaures Nickeloxydul (hellgrün), Chromoxyd (dunkelgrün), Cobaltoxydul (violett), Zinnoxydul (indigoblau), Eisenoxyd (chamois), Baryumoxyd (weiss) und endlich die Wolframsäure selbst als hellgelbe Farbe[5]), haben schon längst in der Färberei und Druckerei eine Anwendung erhalten, und die Fabrik von Bartels in Hannover bereitet sie dem entsprechend in grossen Mengen[6]). Diese Farben haben einen grossen Vorzug vor den gewöhnlichen, da sie mit Caseïn zusammen ein von dem Erfinder G. H. E. Bering als Glutine bezeichnetes Präparat bilden, welches den damit bestrichenen gefärbten Tapeten und Zeugen ausser dem Bronzeglanz auch noch eine gewisse Dicke verleihen[7]). Diese Farben oder das wolframsaure Natron für sich allein geben ferner dem angestrichenen Gegenstand eine Widerstandsfähigkeit gegen Feuer und werden daher sehr gerne zu Theaterzwecken etc. benutzt. So werden z. B. die Tricotkleider der Ballettänzerinnen durch Imprägniren mit wolframsaurem Natron gegen Feuer geschützt. Zugleich aber werden die imprägnirten Stoffe durch das hohe specifische Gewicht des wolframsauren Natrons schwerer gemacht[8]), was z. B. bei Seidenstoffen dem Händler sehr angenehm ist.

Als schöne Farbe kommt Wolfram auch in der schwarz-violetten Tinte von Wilkinson in Brüssel[9]) in Gebrauch und findet dort grossen Beifall, da die Tinte erfahrungsgemäss die Schreibfedern nicht

---

[1]) Berg- und Hüttenm. Ztg. 1873, Nr. 32, p. 215.
[2]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1882, p. 223.
[3]) Chemisches Centralblatt 1887, p. 155.
[4]) Chemisches Centralblatt 1873, p. 816.
[5]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1869; Chemisches Centralblatt 1871, Nr. 44, p. 704; Berg- und Hüttenm. Ztg. 1871, Nr. 30, p. 347; Illustrirte Gew.-Ztg. 1871, p. 8.
[6]) Chemisches Centralblatt 1873, Nr. 27, p. 428.
[7]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1879, p. 1091.
[8]) Chemisches Centralblatt 1884, p. 284.
[9]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1876, p. 1065.

angreift, sich beim Stehen nicht absetzt und nicht dick und schimmelig wird.

Mit einer Leimlösung digerirt, liefern die Wolframsalze eine kautschukartige Masse, die man oft als Kitt gebraucht[1]) und die Sonnenschein als Ersatz des theureren Eiweisses vorgeschlagen hat[2]), um die Baumwolle zu „animalisiren", d. h. der Wolle ähnlich und mit Anilinfarben färbbar zu machen.

Es findet endlich das Wolfram auch Anwendung als Reinigungsmittel des Leuchtgases von Schwefelverbindungen, indem das Gas, durch Wolframerze in gepulvertem Zustande bei 280—300° geleitet, von seinen Schwefelverbindungen am besten und völlig befreit wird[3]).

Diese kurze unvollständige Skizze der Anwendung des Wolframs und seiner Präparate in der Industrie giebt uns eine Vorstellung davon, was für eine Zukunft Wolfram noch hat, und wie viel Arbeiter schon jetzt eventuell der Gefahr ausgesetzt sind, an chronischer Wolframvergiftung zu erkranken, ohne dass die Wissenschaft eine genaue Studie speciell über die Wirkung des Wolframs auf den Organismus besitzt. Eine Erklärung dafür, dass uns bis jetzt noch keine auf derartige schädliche Wirkung hindeutenden ärztlichen Beobachtungen vorliegen, ist nicht schwer zu finden. Zunächst wäre daran zu erinnern, dass die Anwendung der Wolframpräparate erst seit relativ wenigen Jahren eine grössere Ausdehnung gewonnen hat. Und gerade dort, wo jene Präparate bis jetzt in ausgedehntem Masse Anwendung gefunden haben, bei grösseren Bestellungen, sind für eine Schädigung der Gesundheit so mannigfache andere Ursachen vorhanden und ist eine exacte Krankenbeobachtung mit solchen Schwierigkeiten verknüpft, dass es uns geradezu überraschen müsste, wenn etwaige durch die Wolframpräparate veranlasste Krankheitserscheinungen von den in der Toxikologie sehr unbewanderten Fabrikärzten wirklich auf den Umgang mit dem Wolfram zurückgeführt worden wären. Bedenken wir doch nur, wie oft selbst Krankheitserscheinungen, die durch Intoxication mit genau studirten Stoffen herbeigeführt sind, lange Zeit verkannt wurden, bis vielleicht erst ein Zufall die wirkliche Krankheitsursache aufdeckte. Bei der ungeheuren Giftigkeit des Urans musste jedenfalls dem russischen Staate daran liegen, zu wissen, ob auch die Wolframverbindungen gesetzlicher Controle unterworfen werden müssen.

Es ist somit ein eingehenderes Studium der Wolframwirkungen nicht nur im richtig aufgefassten wissenschaftlichen Sinne von hohem Interesse, sondern auch von dem engen, praktischen, unecht wissenschaftlichen Standpunkte aus völlig berechtigt, ja unbedingt nothwendig.

---

[1]) Dingler's Polyt. Journal Bd. **197**, p. 545.
[2]) Chemisches Centralblatt 1870, Nr. 48, p. 767.
[3]) Fred. Versmann und Jul. v. Quaglio in London. Ref. Berliner Berichte Bd. **12**, 1879, p. 2272b. Engl. Patent Nr. 5291 vom 27. Dec. 1878.

I. Historisches.

Nach alten Bergordnungen zu schliessen, wird zugleich mit der Entdeckung der Zinnzwitter [1]) auch des Wolframs von den Bergleuten zuerst Erwähnung gethan. Der Name wird dort [2]) allerdings nicht genannt, es wird aber den „Schmeltzern" die Verpflichtung auferlegt, die eingelieferten Erze auf „Wildigkeit" zu untersuchen, eventuell zur Vorreinigung und besseren Sonderung der Zinnsteine zurückzugeben. Die „Schmeltzer" werden sogar für den Schaden, welchen die unreinen Erze den Gewerben bringen könnten, verantwortlich gemacht. In einem im Jahre 1710 im Verlag von Johann Christoph Zimmermann in Dresden erschienenen Bergbuche von Christoph Herttwig [3]) ist eine Angabe über Wolfram vorhanden, die vom Jahre 1564 stammt und die ausführlichste aus dem 16. Jahrhundert ist, wesshalb ich sie hier vollständig anführe: „Haben uff denen | um Ehrenfriedensdorff (Zinnsteinbergwerke) gelegenen Zinngebäuden | die allda gewonnenen Zwitter [4]) | von Anfang her | eine solche wilde und kalte Berg-Arth mit sich geführet | dass ehe und bevor diese wilde Berg-Arth | in gewissen Brennöfen | abgerauchet worden | die Zwitter nicht zu gute gemacht noch geschmolzen werden können | von welchem Abrauchen alsdann ein so starker gifftiger Rauch in die Lufft gestiegen | dass er sich darauff | wie in einem dicken Reiff | resolviret | herab gefallen | und in selbiger Gegend Aecker und Wiesen zu nichte gemacht und verderbet." Diese Angabe ist entnommen dem „Informat des Berg-Schöppen-Stuhls zu Freyberg den II. Januarii 1564 fol. 28 ad requisitionem Justi Friedlebens zum Geyer". Dieser schädlichen Rauchwirkung wegen, welche dem ganzen Zusammenhange nach hier nicht auf Arsen bezogen werden kann, hat im „Anno 1564 | der damalige Landesfürst | Churfürst Augustus, glorwürdigsten Andenkens Hieronymo Zürchen ausschliesslich die einzige Privilegie ertheilt, dies Bergwerk zu treiben, sonst Niemandem." Und das war auch nicht ohne viele Mühe und Verhandlungen zu erreichen. In demselben Buche finden wir auf p. 426 die erste Beschreibung des Wolframs: „Wolffert | oder Wolffram. § 1. Ist eine schwartze Berg-

---

[1]) Unter Zinnzwitter versteht man ein Gestein oder ein Erz, welches Zinnstein als Bestandtheil enthält.

[2]) Bergordnungen für Schlackenwalde, Zinnwald etc. vom Jahre 1544.

[3]) Neues und vollkommenes Berg-Buch, bestehend in sehr vielen und raren Berg-Händeln und Bergwerks-Bebräuchen, absonderlich aber über 200 vorhin noch nicht edirten und ans Licht gegebenen Berg-Urtheln und Abschieden | mit grossem Fleiss und Mühe | dergestalt colligiret und abgefasset |, dass bei nahe keine eintzige Materia in Berg-, Schmeltz- und Hammerwerks-Sachen | vorfallen mag so nicht unter einer gewissen Rubric | der Nothdurft nach | abgehandelt | und mit Allegirung gelehrter und bewährter Männer Schrifften | wie nicht weniger darzugehörigen Kayserlichen | Königlichen | Chur- und Fürstlichen Bergordnungen so wohl was deren Concordanz als auch Discrepanz betrifft | entschieden | und auf die leichteste Manier zu finden wäre | von Christoph Herttwig | J. U. Doctore | Stadt-Syndico | auch des Rathes und Berg-Schöppen-Stuhls zu Freyberg Assessore. Dresden u. Leipzig | in Verlegung Johann Christoph Zimmermann | 1710, p. 29.

[4]) p. 437, ibidem: „Zwitter: § I. Heisst das Gestein oder Ertz | so Zienstein führet."

Arth | siehet denen Zien-Graupen gleich | hält aber nichts[1]). Wenn man sie mit einem Eisen ritzt | so giebt es einen rothen | die Zien-Graupen aber einen weissen Strich. § 2. Etlicher ist lang-strahligt | etlicher siehet aber den Zien-Graupen ganz gleich: Ist dem Zien auch im Schmeltzen schädlich, macht das Zien hart und das ihm viel beim Schmeltzen abgeht."

Dergleichen Angaben finden wir auch in dem „Bericht vom Bergwerk" von Lähneyss[2]), so z. B.: „Aus Zienbergwerk hat es mancherley Arth als Wulffrum, Misspickel etc." Auch bei Besprechung des Zinns wird ferner Wolfram erwähnt[3]): „. . . wie wohl offtmals die Zwitter auch anderer Gestalt gleich einem Eisenstein desgleichen einem speissigem[4]) Wolffram gefunden werden."

In einem vierten Werk, das im Jahre 1744 in Berlin von Johann Gottfried Zügel[5]) publicirt wurde, wird Wolfram schon etwas genauer und wissenschaftlicher definirt: „Wolffram ist eine mineralische Blume, so meist aus schwefelichten oder koboldischen arsenikalischen Theilen auch kreussig[6]) gefunden, ist denen Bergleuten sonst gar wohl bekannt." Es wird dort zugleich auch die Begründung der Benennung angegeben: „Der Name Wolffram ist vom Wolf-Fresser genommen, da diese Zumischung die Zienausbruch bedeutend vermindert, daher Zienfresser oder Wolffram genannt wurde."

Alle bisher von mir erwähnten Angaben beziehen sich selbstverständlich auf Wolfram, als Begriff eines Minerals, eines Erzes. Der Begriff und der Name des Wolframs als eines chemischen Elementes ist wohl viel später entstanden, nachdem die Gebrüder d'Elhuyart[7]) aus dem Minerale Wolfram im Jahre 1785 dieselbe Säure dargestellt haben, welche schon im Jahre 1781 Scheele im schwedischen Schwerstein, Tungstein, entdeckt[8]) und Tungsteinsäure (Bergmann's Mineralsäure) benannt hatte. Aus der Säure stellten die Gebrüder d'Elhuyart bald das Metall dar und nannten es Wolfram nach dem Erz, aus dem dasselbe dargestellt wurde. Während die Anhänger Scheele's zu Ehren desselben das Metall Scheelium oder deutsch Scheel, und das Mineral, den Tungstein, welcher aus wolframsaurem Calcium besteht, Scheelit nannten, bürgerte sich in Deutschland der Namen Wolfram ein nach dem Mineral Wolfram, das eine Verbindung von wolframsaurem Eisenoxydul und Manganoxydul darstellt, in Frankreich und England aber der alte schwedische Name des von Scheele angewandten Minerals, Tungstène, Tungsten. Durch diese historischen Daten lässt sich die Mannigfaltigkeit der dieses

---

[1]) D. h. enthält kein Metall.

[2]) Lähneyss, Bericht vom Bergwerk, 1730, p. 21.

[3]) Ibidem p. 174.

[4]) „Speissig" heisst arsenhaltig, d. h. Speisse = Arsenmetalle in gesonderter Schicht beim Auswaschen und Ausschmelzen der Erze gebend.

[5]) „Gründlicher und deutlicher Begriff von dem gantzen Berg-Bau-Schmeltzwesen etc." von Johann Gottfried Zügel. Berlin 1744, p. 32.

[6]) „Kreussig" heisst krummflächig, blättrig.

[7]) Chemische Zergliederung des Wolframs u. s. w. von Gebr. d'Elhuyart, deutsch von Gren. Halle 1786.

[8]) Scheele, Opuscula chemica et physica, Theil 2, p. 19.

Element betreffenden Synonyme erklären. Berzelius[1]) endlich war der erste, welcher die Wolframverbindungen zergliederte und ihre Zusammensetzung genau erforschte. Nach ihm waren es hauptsächlich Margueritte[2]), Laurent[3]), Marignac, Riche[4]), Scheibler[5]), Zettnow[6]), Ullik[7]), Anton und viele Chemiker der Gegenwart, die sich mit den unzähligen Verbindungen und Verbindungsmöglichkeiten dieses Elementes beschäftigt haben und sich noch bis jetzt damit beschäftigen.

II. Chemisches.

Das Wolfram ist in der Natur ziemlich reichlich vertreten und wird in einer nicht geringen Zahl von Mineralien angetroffen. So treffen wir es hauptsächlich im Wolframerz, oft von Indium nach Angaben Hoppe-Seyler's begleitet, und zwar meist in Form von dunkelgrauschwarzen, metallglänzenden, einachsigen Krystallen, im Urgebirge von Böhmen, Sachsen, Anhalt, am Harz, in England, Frankreich, Nordamerika, und unter dem Namen von „Woltschetz" am Ural. Die Formel dieses Erzes kann nach einstimmigen Angaben von Kerndt[8]), Schneider[9]) und Lehmann[10]) durch $RO.WO_3$ ausgedrückt werden, wo unter

$$RO = {}^2/_5 FeO + {}^3/_5 MnO \text{ oder } {}^4/_5 FeO + {}^1/_5 MnO$$

zu verstehen ist. Als zweite Hauptstätte gilt der Scheelit s. Tungstein, in Schweden, der, wie oben erwähnt, wolframsaures Calcium enthält. Eine dritte, nicht minder reiche Fundstätte sind die sogen. Gruben von Meymac in Frankreich, die ihrer Wismutherze wegen bekannt sind. In einem dieser Erze, im Maymacit, wies A. Carnot[11]) das wolframsaure Calcium und als dessen, unter dem Einfluss von schwefelsäurehaltigen Wässern entstehendes Zersetzungsproduct $WO_3 + 4H_2O$, d. h. Wolframsäurehydrat, in reichlicher Menge nach. Man findet ferner Wolfram im Itterotautalit, im Wolframit von Felsöbánya in Ungarn und endlich, nach Terreil, als einen Begleiter des Eisens in sehr vielen Eisenerzen. Durch diesen Umstand ist auch seine Anwesenheit in Meteoriten zu erklären, wo Cobenzl Wolfram stets zusammen mit Sb, As und Fe antraf, und

---

[1]) Lehrbuch der Chemie von J. Jacob Berzelius, deutsch von F. Wöhler. Bd. **2**, I. Abtheilung, p. 91. Dresden 1826.

[2]) P. Margueritte, Annal. Chim.-Phys. [13], **17**, 1848, p. 475.

[3]) Auguste Laurent, Ibidem **21**, 1847, p. 54.

[4]) Alfred Riche, Ibidem **50**, 1857, p. 5.

[5]) Carl Scheibler, Journal für praktische Chemie Bd. **80**, 1860, p. 204 und Bd. **83**, 1861, p. 273.

[6]) E. Zettnow, Poggendorff's Annalen Bd. **130**, 1867, p. 16 und 240.

[7]) Franz Ullik, Wiener Acad. Ber. Bd. **56**, p. 148; ref. im Journ. für praktische Chemie Bd. **103**, 1867, p. 147.

[8]) Th. Kerndt, Journ. für praktische Chemie Bd. **42**, 1847, p. 81.

[9]) Robert Schneider, Ibidem Bd. **49**, 1850, p. 320.

[10]) Julius Lehmann, Ibidem Bd. **41**, 1854, p. 160.

[11]) Berliner chem. Berichte **7**, p. 1543 b; Compt. rend. T. **79**, 1874, p. 637.

im Pseudometeoriten von Brezina in Böhmen, welcher des reichen Fe-Gehaltes wegen anfangs als ein Eisenmeteorit betrachtet wurde.

Das Atomgewicht von Wolfram wurde von vielen Untersuchern auf mannigfache Weise öfters bestimmt und die Ergebnisse der meisten Bestimmungen lieferten fast genau die Zahl 184, also als Aequivalentgewicht 92. Die Mannigfaltigkeit der Methoden, die von einander unabhängigen Untersuchungen von Scheibler, Schneider, Marchand, v. Borch, Dumas, Berzelius und Zettnow würden schon allein zur Annahme dieser Zahl und Ablehnung der einzeln dastehenden Aequivalentzahl 87 und Atomgewichtszahl 174 von Riche zwingen, wenn man nicht noch einen genaueren Beweis mit Hülfe der Gesetze von Dulong und Petit liefern könnte, nach dem die Wärmecapacität des Elementes, mit dem Atomgewicht multiplicirt, immer annähernd ein und dieselbe constante Zahl 6,15 ergeben muss. Die Wärmecapacität des Wolframs ist 0,0334, und daher ist das Atomgewicht 6,15 : 0,0334, d. h. etwas über 184.

Alle Darstellungsmethoden des metallischen Wolframs bestehen in einer mehr oder weniger schnellen Reduction verschiedener Wolframverbindungen. Sonderbar ist es, dass je nach der Darstellungsmethode das Aussehen des Metalls ein differentes ist. Die am häufigsten gebrauchte Verbindung ist die hellgelbe Wolframsäure, WO_3, die, schon einfach mit Kohle geglüht, das Wolfram als ein stahlgraues, stark glänzendes Pulver liefert; ebenso sieht das Wolfram aus, wenn es, nach Wöhler's Methode, durch Glühen von Wolframverbindungen bei Luftabschluss dargestellt wird. Statt der Reduction durch Kohle gebrauchen andere einen Wasserstoffstrom, den sie durch ein glühendes Rohr mit Wolframchlorid leiten (v. Uslar-Wöhler'sche Methode); dabei erhält man ein grauweisses, glänzendes Pulver. Oder man leitet den Wasserstoffstrom durch WO_3 direct in einem rothglühenden Rohre und erhält ein stahlgraues, glanzloses, körniges Pulver (Berzelius-Schneider'sche Methode), bei dem Riche durch Reiben einen Metallglanz erzeugt haben will. Endlich kann man auch statt WO_3 das entsprechende Kalisalz nehmen, es ebenso behandeln und den Rückstand mit Wasser auswaschen (Wöhler'sche Methode); man erhält dann ein zinnweisses, glänzendes Pulver. Riche will eine amorphe Modification des Metalles dargestellt haben, indem er Wolframchlorid direct mit Natrium einer höheren Temperatur aussetzte, wobei ein braunes, glanzloses, amorphes Pulver resultirte, während alle vorigen Methoden Krystallpulver liefern.

Die fabrikmässige Darstellung des Wolframs geht aber nicht direct von der reinen WO_3 aus, sondern sie gewinnt letztere als Zwischenstufe aus dem Mineral Wolfram. Das gepulverte Mineral wird nach dem Gmelin'schen Verfahren mit HCl und HNO_3 reichlich gemischt und der Wirkung der Wärme ausgesetzt. Die sich dabei bildenden Eisen- und Manganoxydulsalze bleiben in Lösung und werden abgegossen, wonach neue Säure so lange zugegossen wird, bis die schwarzbraune Farbe des Minerals in eine gelbe, nämlich in die der Wolframsäure übergeht. Letztere wird in NH_3 aufgelöst und der nach der Auflösung des $(NH_4)_2 . WO_4$ zurückgebliebene Mineralrest, Quarz etc., entfernt. Beim Verdampfen und darauffolgenden Glühen

bildet sich anfangs das schwerlösliche Ammoniumsalz in glänzenden Schuppen, und nachdem das NH_3 verdunstet ist, bleibt die reinste WO_3 nach, die durch Glühen mit Kohle in reines Wolfram umgewandelt wird. Es wird übrigens von Leffler in Sheffield[1]) eine andere Methode angegeben, nach der jedes wolframhaltige Mineral oder direct jedes Wolframoxyd mit Kohle schichtenweise in einen luftabgeschlossenen Ofen gebracht und dann stark geglüht werden. So werden ziemlich reines Wolfram und auch ebenso seine zahlreichen Legirungen in England fabrikmässig dargestellt.

Nur in grösster Hitze lässt sich das Wolframpulver zu einem harten, spröden Metallstück zusammenschmelzen, welches die Farbe und den Glanz des Eisens besitzt und dessen specifisches Gewicht je nach der Darstellungsmethode zwischen 16,54 und 18,26 schwankt. Das Metall wird wohl aber nur bei höherer Temperatur an der Luft oxydirt und bekommt dabei einen tombackbraunen bis gelben Anlauf. Wenn es aber als Pulver bis zur Rothgluth erhitzt wird, entzündet es sich schnell und verbrennt zu WO_3. Die Säuren HCl, H_2SO_4 und HNO_3 oxydiren das Metall ebenfalls bis zur WO_3, wobei bei den ersten zwei sich noch als Zwischenstufe das wolframsaure Wolframoxyd, das sogen. blaue Oxyd, W_2O_5, bildet. Auch die concentrirten Alkalien sind im Stande, das Wolframmetall zu oxydiren, indem sie unter H-Entwicklung das entsprechende wolframsaure Alkalisalz bilden. Vom trockenen Chlorgas wird Wolfram nur bei sehr hoher Temperatur angegriffen, und darin besteht die Methode der Darstellung des Wolframchlorids von Rose.

Mit Metallen lässt sich Wolfram nach der Leffler'schen Methode im beliebigen Verhältniss legiren, wobei das Wolfram aber keine chemische Verbindung mit den Metallen eingeht, sondern sich mit ihnen bloss mechanisch mengt. Mit Eisen ist Wolfram am besten und leichtesten, bis zu 80% legirbar, desgleichen auch nicht schwer mit Cu, Sb, Ni, Bi etc.; die mittleren Procentsätze sind aber für die Legirungen die günstigsten, und das schädliche Maximum, welches eine zu grosse Sprödigkeit erzeugt, liegt bei verschiedenen Legirungen verschieden, so bei einigen schon bei 10%, bei anderen noch nicht bei 40%. Sogar Platin wird von Wolfram angegriffen, und müssen daher alle Operationen mit Wolfram in Porcellanschiffchen erfolgen.

Nach Lothar Meyer und Mendelejew und in neuerer Zeit nach speciellen Untersuchungen von Otto Freih. v. d. Pfordten gehört Wolfram in eine Gruppe mit Molybdän, Uran und Chrom. Es bildet ähnlich den Uran- und Chromverbindungen ein Oxydul, ein Oxyd, eine Wolframsäure, die entsprechenden Salze und endlich unzählige Doppelsalze. Wenn auch die Wolframsäure durch Polymerisation eine grosse Anzahl von neuen Verbindungen zu geben vermag, ist doch die Zahl der Grundformeln, die für Wolframverbindungen von verschiedenen Forschern festgestellt sind, geringer als für Uran; es sind nur drei, WO_2, WO_3 und die Zwischenstufe W_2O_5.

Was die Darstellung der Sauerstoffverbindungen des Wolframs anbetrifft, so giebt es dazu im Allgemeinen zwei Wege, indem man

---

[1]) C. J. L. Leffler in Sheffield, Darstellung von Wolfram. Berliner chem. Berichte **16**, 1883, p. 2326b. Engl. Patent Nr. 3522 vom 25. Juli 1882.

entweder von dem höchsten Oxyd, von der Wolframsäure, ausgeht und durch allmählige Reduction die niedrigeren Stufen erhält, oder umgekehrt vom Mineral ausgeht und durch mehr weniger intensive Oxydation die entsprechenden Oxydationsstufen erzeugt.

So dienen zur Erzeugung des Wolframoxyduls oder des sogen. schwarzen Oxyds, WO_2, zwei Reductionsmethoden, deren eine das Oxyd auf trockenem Wege darstellt, indem sie WO_3 mit feinem Kohlenpulver in einem Tiegel bei schwacher Rothgluth erhitzt (L. Gmelin'sche Methode[1]), oder etwa dabei den H-Strom einwirken lässt, und deren zweite das Oxyd auf nassem Wege erhält, indem sie auf WO_3 durch an Ort und Stelle aus verdünnter Säure und Zink sich bildenden H eine Reductionswirkung erzeugt. Sonderbar ist es, dass die erhaltenen Producte völlig von einander differiren: während das auf trockenem Wege erhaltene WO_2 ein braunes Pulver darstellt, das einen dunkelkupferrothen Strich giebt, von Säuren gar nicht angegriffen, höchstens durch Königswasser oder beim Glühen an der Luft in WO_3 übergeführt wird, stellt das auf nassem Wege erhaltene kupferrothe Krystallplättchen vor, die sich schon unter H_2O zu WO_3 oxydiren und durch HCl oder H_2SO_4 in Form einer rothen Flüssigkeit aufgelöst werden. Sie wirken stark reducirend, indem sie mit KHO sogleich WO_3 und H liefern und sowohl Cu-Oxyd als Hg-Chlorid zu den Oxydulverbindungen reduciren. Die anderen Methoden gehen vom Mineral aus und sind daher für die fabrikmässige Darstellung geeigneter; so stellt auch Wöhler[2]) das schwarze Oxyd, dar, indem er das fein gepulverte Mineral mit der doppelten Menge Pottasche vermischt, im Tiegel zusammenschmilzt, die Schmelze alsdann im kochenden Wasser auflöst, durch Filtration die fremden Metalloxyde entfernt und aus dem Rest durch Oxydation das Oxyd bekommt. Um die Oxydation nicht zu weit schreiten zu lassen, umhüllt er künstlich das sich bildende Oxyd mit geschmolzenem ClK, was er auf die Weise erzielt, dass er dem Rest $1^1/_3$ Theile NH_4Cl beimengt, zur Trockene verdampft und endlich bis zum Glühen erhitzt. Es bilden sich dabei anfangs ClK und $(NH_4)_2.WO_4$, welches dann durch Hitze zu Wasser, Stickstoff und WO_2 dissociirt wird. Die geschmolzene ClK-Schicht umhüllt das Oxyd und lässt keine weitere Oxydation stattfinden. Die Schmelze wird endlich mit Wasser zum Wegwaschen des ClK behandelt, und nach dem Trocknen erhält man das WO_2, das wirklich kohlschwarze Oxyd des Wolframs. Statt aus dem Mineral stellte später Wöhler das WO_2 noch aus dem Zweifachchlorwolfram durch Zersetzung desselben mit kochendem Wasser dar, was wohl auch dem Product eine braunviolette Farbe verleiht.

Das zweite Oxyd, das sogen. blaue Oxyd, W_2O_5, ist für die Chemie das wichtigste, da seine Farbe für die Reaction auf Wolfram die ausschlaggebende ist. Dies Oxyd kann nur durch Reduction der WO_3 erzeugt werden, da bei der Oxydation des WO_2 das blaue Oxyd übersprungen und direct die gelbe WO_3 gebildet wird. Daher stellt man sich das blaue Oxyd dar, indem man die WO_3 durch Glühen

---

[1]) L. Gmelin, Handbuch der Chemie, Bd. 2, 1844, p. 466.

[2]) Lehrbuch der Chemie von J. Berzelius, deutsch von Wöhler. Dresden 1826, p. 84.

mit Schwefel an der Luft oder durch Einwirkung des H-Stromes oder CO-Gasstromes bei erhöhter Temperatur nach Malaguti reducirt und als erste Reductionsstufe das blaue Oxydpulver erhält. Statt der WO_3 kann das wolframsaure Ammonium = $(NH_4)_2.WO_4$ gebraucht werden, indem es in einem geschlossenen Tiegel oder in einer Retorte destillirt wird; es erfolgt dabei eine Zersetzung desselben und ausser Wasser bekommen wir das indigoblaue wolframsaure Wolframoxyd [1]). Endlich kann zu dem Zweck jedes wolframsaure Salz, jede Wolframverbindung (nach einer vorläufigen Oxydation, wenn es nöthig ist) durch H in statu nascendi reducirt werden. Die dabei erhaltenen blauen Krystalle gehen an feuchter Luft leicht und schnell in gelbe WO_3 über, was ihre Aufbewahrung fast unmöglich macht. In KHO werden die Krystalle auf Kosten der Luft und des H_2O der KHO oxydirt und als wolframsaures Alkali aufgelöst [2]).

Als höchste Oxydationsstufe des Wolframs kann die gelbe Wolframsäure, WO_3, nur auf dem Wege der Oxydation vom Wolframmetall, Wolframoxyd oder wolframsauren Wolframoxyd dargestellt werden. Sie wird aber gewöhnlich fabrikmässig aus dem Mineral dargestellt, entweder nach der alten Scheele'schen Methode aus dem Tungstein durch Behandlung mit HCl oder HNO_3 in der Wärme, oder aus dem Wolframmineral als Zwischenproduct der oben genannten Gmelin'schen Methode der Wolframmetalldarstellung. Die pulverförmige gelbe Säure schmilzt sehr leicht, wird in der Hitze oder durch Einwirkung der Sonnenstrahlen dunkelgrün, was wahrscheinlich durch Desoxydationswirkung des Staubes und der verschiedenen organischen Dünste der Luft zu erklären ist, ist in Wasser und Säuren nicht löslich und lässt sich nur schwach durch verdünnte Alkalihydrate und Alkalicarbonate in der Kälte auflösen; dagegen löst sie sich leicht in denselben Verbindungen, wenn sie concentrirt und heiss sind. Um die Säure in Wasser löslich zu machen, schmilzt man sie mit Soda und verwandelt sie somit in das leicht lösliche Alkalisalz. Die Wolframsäure hat die Eigenschaft, sich zu polymerisiren, eine Eigenschaft, die die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der von ihr erzeugten Salze bedingt.

Dieselbe Eigenschaft theilt mit der einfachen Wolframsäure die Metawolframsäure, die von der ersteren durch grösseren Wassergehalt sich auszeichnet und durch Wasserentziehung wieder in dieselbe umgewandelt werden kann. Zu ihrer Darstellung nimmt man gewöhnlich den metawolframsauren Baryt in concentrirter Lösung und bekommt durch Behandlung mit H_2SO_4 eine Fällung von $BaSO_4$, und das im Filtrat gelöste sauer-bittere Metawolframsäurehydrat, welches durch Kochen oder durch Einwirkung concentrirter H_2SO_4 in die unlösliche gelbe WO_3 übergeht und gefällt wird. Während die einfache WO_3 eine schwache Säure ist, vermag dagegen die Metawolframsäure sogar die HNO_3 und HCl aus ihren Salzen direct auszutreiben. Schon Margueritte und Laurent haben bemerkt, dass je mehr WO_3 die Salze enthalten, desto löslicher werden sie; dasselbe behaupten Riche, Scheibler und Marignac.

---

[1]) S. Wöhler p. 88.
[2]) Berzelius Bd. **2**, Abth. I, p. 88.

Fast mit allen unorganischen Säuren giebt die WO_3 Verbindungen, die als Doppelsäuren aufzufassen sind; so giebt sie mit Schwefelsäure, mit H_2SO_4 eine weisse unlösliche Masse, desgleichen mit Salzsäure; mit Salpetersäure giebt sie eine citronengelbe, in H_2O etwas, in Alkohol völlig unlösliche Masse [1]); mit Arsensäure und Borsäure hat Lefort [2]) unlösliche Doppelsäuren zu erzeugen vermocht, und Péchard [3]) hat mit der Phosphorsäure fünf Arten verschiedener, gut krystallisirender Phosphorwolframsäuren dargestellt, welche folgende Zusammensetzung haben:

I.	12	WO_3	. P_2O_5	+	42	H_2O
II.	24	„	„	„	59	„
III.	20	„	„	„	62	„
IV.	20	„	„	„	50	„
V.	16	„	„	„	69	„

Auch die Krystallformen dieser verschiedenen Doppelsäuren sind unter einander verschieden. Wegen des hohen Wassergehaltes und der Neigung der Wolframsäure zu Polymerisationen schliesst Péchard, dass es hier nicht die Wolfram-, sondern die Metawolframsäure ist, die in Verbindung mit der Phosphorsäure tritt.

Zu den organischen Säuren zeigt WO_3 auch ein analoges Verhalten, indem sie mit einigen ebenfalls Doppelsäuren, resp. Doppelsalze bildet, durch andere aber selbst polymerisirt wird. So vermag Essigsäure in Alkaliwolframaten einen weissen, im Ueberschuss löslichen Niederschlag zu erzeugen [4]). Dieser Niederschlag stellt aber bald schiefe Prismen mit 5 WO_3 und 11 H_2O vor, bald monokline Prismen mit $2WO_3$ und $6H_2O$, bald aber trikline Prismen mit $3WO_3$ und 4 H_2O, je nach der Methode der Darstellung; unter allen Umständen aber, unter denen die Fällung erfolgt, sehen wir eine Polymerisation der WO_3. Auch die Oxalsäure erzeugt indirect eine Polymerisation, indem sie den Wolframaten die Hälfte der Base entzieht und somit ein zweifachsaures Salz bildet. Citronensäure führt zur Bildung von schief-rhombischen Prismen eines Salzes der Doppelsäure [5]). Was das Verhalten der Weinsäure anbetrifft, so wird gewöhnlich durch letztere in den Alkaliwolframaten kein Niederschlag erzeugt, es lassen sich auch keine Krystalle nach dem Verdampfen erhalten, sondern ein amorphes Salz der Doppelsäure. Dass es eine Doppelsäure ist, beweisen die Untersuchungen von Gernez [6]), der die Bestimmung des Drehungsvermögens dazu benutzt hat, um den Vorgang der Einwirkung dieser Körper auf einander zu erforschen.

Was das Verhalten der WO_3 zu anderen organischen

---

[1]) Berzelius Bd. **2,** Abth. I, p. 87.

[2]) Jules Lefort, Berliner Berichte **14,** p. 2059b, 1881.

[3]) E. Péchard, Ueber die Phosphorwolframsäuren. Chemiker-Ztg. Nr. 30, 1889, p. 254 aus Compt. rend. 1889, T. **109,** p. 301.

[4]) J. Lefort, Ueber das Verhalten der organischen Säuren gegen wolframsaures K und Na. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **16,** p. 353; Compt. rend. T. **87,** 1879, p. 748 und T. **92,** 1881, p. 1461.

[5]) J. Lefort, Berliner chemische Berichte **9,** 1876, p. 958a; Compt. rend. T. **82,** p. 1182.

[6]) D. Gernez, Chem. Centralblatt 1888, p. 964; Compt. rend. T. **106,** p. 1527.

Substanzen anbetrifft, so hat Maschke[1]) Folgendes festgestellt: sogar die stärksten organischen Reductionsmittel vermögen ohne caustische Alkalien keine Reduction der Wolframate und der Polywolframate herbeizuführen; die concentrirtesten Lösungen des Traubenzuckers erzeugen selbst nach sehr langer Zeit nur eine schwache Bläuung (Reduction zum blauen Oxyd), der Fruchtzucker dagegen, und daher auch der Rohrzucker mit einigen Tropfen verdünnter Säure, ergeben beträchtliche Reductionserscheinungen; während Harnstoff und Kreatinin sich als völlig wirkungslos zeigten, gaben Harnsäure, Pyrogallussäure, Brenzcatechin etc. sehr leicht eine Reductionsreaction. Die Reduction mit Harnsäure hat ein der chemischen Literatur unkundiger Mediciner soeben nochmals entdeckt, und in Nr. 14 des Centralblattes für klinische Medicin (1890) schleunigst als „vorläufige Mittheilung" veröffentlicht.

Was die Salze der Wolfram- und Metawolframsäure anbelangt, so gilt hier eine von Riche, Marignac und Scheibler festgestellte Regel, dass sie mit ein und derselben Basis eine ganze Reihe von Salzen zu bilden vermögen, und zwar können auf eine bestimmte Quantität der Basis 1—8 Atome der Säure kommen. Wenn man die Basis als RO bezeichnet, so können wir Salze von der Formel $RO.WO_3$ bis $RO . (WO_3)_8$ erhalten. Man unterscheidet diese Salze im Allgemeinen als neutrale, wenn die Basis und die Säure in Aequivalentverhältnissen auftreten, sogen. saure Salze, wenn die Säure zweifach vertreten ist, und endlich dreifachwolframsaure Salze etc. Eine stärkere Polymerisation weist schon auf den Uebergang in die Metaform über und sind daher die vierfach- bis achtfachsauren Salze richtiger als metawolframsaure zu bezeichnen. Nach Graham geht die Polymerisation so weit, dass man die Salze sogar colloidal erhalten kann, was meist nur bei Körpern von sehr complicirter Zusammensetzung der Fall ist. Man kann die Wolframate in Metawolframate und umgekehrt umwandeln, je nachdem wir Säure, resp. Base entziehen (z. B. durch Phosphorsäure) oder umgekehrt Basen zuführen (z. B. durch Alkalien).

Was specieller die Salze der WO_3 anbetrifft, so sind alle Alkaliwolframate, so das des Ammonium, Na, K, Li und theilweise das des Mg in H_2O sehr leicht löslich, ja sogar hygroskopisch; in Alkohol sind sie gar nicht löslich. Dem Geschmack nach sind sie herbe und bitter; mit alkalischen Erden, anderen Erden etc. giebt WO_3 sogar in angesäuertem H_2O völlig unlösliche Salze; so sind das wolframsaure Calcium, Baryum, Strontium, Aluminium, Manganoxydul, Eisenoxydul und Eisenoxyd, Nickeloxydul, Zinkoxyd-Ammonium, Chromoxyd, Bleioxyd, Zinnoxyd ihrer völligen Unlöslichkeit wegen durch Fällung aus Alkaliwolframaten dargestellt worden. Die Salze der Metawolframsäure dagegen sind sämmtlich löslich, und weder die Salze der Schwermetalle, noch die stärksten Säuren vermögen in ihnen eine Fällung herbeizuführen.

Zur Darstellung des am meisten im Gebrauch stehenden Salzes, des wolframsauren Natrons, wird gepulverte WO_3 mit concen-

---

[1]) O. Maschke, Ueber das Verhalten der WO_3 zu einigen Bestandtheilen des Harns. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **16**, 1877, p. 427.

trirter Sodalösung bei 80° erhitzt und dann die Lösung noch heiss filtrirt. Nach dem Erkalten erhalten wir rhombische Tafeln von der Formel $Na_2WO_4 + 2H_2O$, die sehr luftbeständig sind, in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur schon zu gleichen Theilen, in Alkohol aber gar nicht sich lösen; ihr Geschmack ist bitter, metallisch, im Schlunde eine unangenehme Empfindung erregend [1]). Sie haben im Mittel nach Franz ein specifisches Gewicht von 1,5—1,6 und sind feuerbeständig. Ebenso wird das Lithion- und Kalisalz dargestellt; ja Ammoniumsalze ist es gelungen in fünf verschiedenen Arten darzustellen. Für die nachstehenden Versuche meiner Arbeit ist von Wichtigkeit, dass die wolframsauren Alkalisalze und speciell das wolframsaure Natron sich in verdünnter wässeriger Lösung nicht unverändert halten; vielmehr werden selbst sterilisirte Lösungen binnen 24 Stunden trübe und lassen später einen weissen Bodensatz fallen. Wahrscheinlich ist dies Verhalten auf Polymerisation zurückzuführen.

Ein besonderes Interesse für praktische Verwerthung und auch für einige theoretische Betrachtungen bildet die Umwandlung der sauren Alkaliwolframate, wenn sie in trockenem H-Strome bis zur Rothgluth erhitzt werden; es wird dabei z. B. das farblose Natronsalz kupferroth, nach dem Erkalten goldgelb, mit metallischem Glanz. Diese goldgelben Plättchen- und Würfelkrystalle hat Wöhler [2]) zuerst entdeckt und Malaguti [3]) hat ihre Formel als $Na_2O . WO_3 + WO_2 . WO_3$ festgestellt. Später gelang es Scheibler, noch eine blaue Natriumwolframbronce und Philipp noch vier andere Natriumwolframbroncen zu erzeugen. Der Methode Wöhler's folgend hat Laurent [4]) die kupferglänzende Kaliumwolframbronce, die nach G. v. Knorre [5]) die Formel $K_2W_4O_{12}$ hat, erhalten; letzterer stellte auch eine Kaliumnatriumbronce dar, welche die Formel

$$5(K_2W_4O_{12}) + 2(Na_4W_5O_{15})$$

hat. Endlich haben Scheibler und Philipp [6]) auch eine stahlblaue Lithionbronce aus Lepidolith und WO_3 dargestellt. Ja Feit [7]) behauptet, dass es möglich sei, durch ein Gemisch verschiedener Alkaliwolframbroncen die verschiedensten Nüancen in der Farbe und dem Glanze der Wolframbroncen zu erzeugen. Die genaue Untersuchung dieser Verbindungen und des chemischen Vorganges bei der Bildung derselben würde sehr lehrreich sein, und zwar nicht nur für die Geschichte der Wolframverbindungen, sondern auch für unsere mangelhaften Kenntnisse über die Ursache des Metallglanzes vieler Elemente.

Der Vollständigkeit halber will ich kurz der Verbindungen des Wolframs mit anderen Elementen Erwähnung thun. Mit Schwefel giebt Wolfram nur zwei Verbindungen, WS_2 und WS_3; die dem blauen Oxyd entsprechende Verbindung fehlt gänzlich. Mit

---

[1]) Lehrbuch der Chemie von Gmelin, Bd. **2,** p. 471.
[2]) Poggendorf's Annalen 1824, p. 350.
[3]) Annales de Chimie et de Physique T. **60,** 1835, p. 271.
[4]) Ibidem T. **67,** 1838, p. 219.
[5]) G. v. Knorre, Journ. für prakt. Chemie Bd. **27,** 1883, p. 58.
[6]) Julius Philipp (zum Theil mit P. Schwebel), Berliner chem. Berichte **12,** 1873, p. 2234 und **15,** 1882, p. 499.
[7]) W. Feit, Berliner chem. Berichte **21,** I, 1888, p. 133a.

Stickstoff ist es gelungen nur eine Verbindung, und zwar nach der Formel W_3N oder W_6N_2 zu erhalten, mit dem Amid aber sind Verbindungen vom Typus des blauen Oxyds und des einfachen Oxyds dargestellt worden. Mit Phosphor sind zwei Verbindungen bekannt, W_3P_2 und W_4P, und mit Fluor nur eine von der Formel WFl_4. Mit den übrigen Halogenen dagegen sind schon mehrere Verbindungen dargestellt worden. So giebt de Laval[1]) vier Chlorverbindungen an: WCl_6, WCl_5, resp. W_2Cl_{10}, WCl_4O und WC_2lO_2, zu denen Roscoe noch WCl_4 und WCl_2 fügte, so dass nur noch WCl_3 und WCl in der Reihe der Chlorwolframverbindungen fehlen. Schiff[2]) ist es gelungen, zu den genannten Chlorverbindungen noch mehrere Oxychloride, vom Monoxychlorid bis zum Hexaoxychlorid des Wolframs hinzuzufügen. Mit Brom giebt Wolfram nach Roscoe vier Verbindungen, WBr_5, WBr_3, WBr_4O und WBr_2O_2, zu denen v. Borch noch die Verbindung $WBr_3 . (WO_3)_2$ hinzufügt, die er Bisacisuperbromid nennt. Obwohl Riche angiebt, keine Verbindung des Wolframs mit Jod darstellen zu können, ist es Roscoe[3]) gelungen, einstweilen wenigstens die eine Verbindung WJ_2 zu bilden.

Es bleibt mir jetzt noch übrig, eine Zusammenstellung der Reactionen des Wolframs zu geben. Von den Trockenreactionen sind es nur wenige, und auch diese sind nicht besonders charakteristisch; so bleiben die Wolframsalze im Oxydationsfeuer sowohl für sich allein als mit Phosphorsalz oder Borax geschmolzen farblos, im Reductionsfeuer geben sie mit Borax geschmolzen eine gelbe Färbung der Perle, die bald schwindet, wenn die Hitze zu wirken aufhört. Mit Phosphorsalz geschmolzen, wird dagegen die Perle blau und bleibt es auch in der Kälte. Wenn dabei der Wolframverbindung Eisen beigemengt ist, resultirt eine blutrothe und keine blaue Färbung.

Viel zahlreicher und weit charakteristischer sind die Reactionen mit den flüssigen Reagentien. Der Schwefelwasserstoff und das Schwefelammonium erzeugen zwar keine Reaction, wenn wir aber dem Schwefelammonium noch Salzsäure hinzufügen, erhalten wir eine hellbraune Schwefelwolframfällung. Es giebt ferner eine Menge von Farbenreactionen, je nachdem, was für ein Reagens auf das Alkaliwolframat einwirkt; so erzeugt Quecksilberoxydulnitrat einen weissgelblichen, Cobaltchlorür einen pfirsichblüthrothen, schwefelsaures Ammonium einen weissen, Zinnchlorür einen gelblichen Niederschlag, der mit etwas HCl oder H_2SO_4 erhitzt, blau wird. Dieselbe Reaction zeigt jede Säure (ausser der HNO_3) im Ueberschuss, indem sie einen gelbweissen Niederschlag fällt, welcher blau wird, sobald eine Zinkstange in das Gemisch auf eine kurze Zeit hineingesteckt wird. Diese durch die Reductionswirkung des sich bildenden Wasserstoffs erzeugte Bläuung, eine Reduction der Wolframverbindungen bis zum blauen Oxyd, ist die typischste, am meisten gebrauchte Reaction auf Wolfram. Die Menge der in letzter Zeit publicirten „neuen Reactionen auf Wolfram“ beruhen alle auf demselben Princip, dass auf verschiedene Weise eine Reduction

---

[1]) C. G. de Laval, Berliner chem. Berichte **6**, 1873, p. 1464.
[2]) H. Schiff, Berliner chem. Berichte **12**, 1879, p. 2103 b.
[3]) Roscoe, Annalen der Chemie **162**, 1872, p. 349.

der Wolframverbindungen zum blauen Oxyd erzielt wird. So publicirte z. B. Edgar F. Smith[1]), dass Essigsäure in der Wärme in neutralen Lösungen der Wolframate eine Bläuung und einen geringen blauen Niederschlag von W_2O_2 erzeugt, der sich bei Ueberschuss von Essigsäure in das braune Oxyd WO_2 umwandelt, an der Luft aber wieder blau werden soll. Diese Unterscheidung zwischen der Bläuung und dem geringen Niederschlag führt auf den Verdacht, dass das blaue Oxyd für sich in sauren Lösungen löslich ist. Dieser Verdacht wird zur Ueberzeugung in der Publication von Skey[2]), nach dessen Angaben das blaue Oxyd sowohl in Essigsäure als auch in Weinsteinsäure löslich ist, weil eine heisse Lösung irgend eines Wolframats mit jeder dieser Säuren sogleich eine tiefblaue Färbung ohne den geringsten Niederschlag erzeugt. Ja, nach seinen Angaben soll auch das braune Oxyd in HCl löslich sein, da ein Wolframat mit concentrirter HCl anfangs gefällt, dann aber allmählig etwas gelöst wird, und wenn wir durch allmähliges Hinzufügen von Zinkstückchen bei niedriger Temperatur eine nicht allzu stürmische allmählige Reduction herbeiführen, so resultirt eine Bläuung, die dann einer purpurrothen, ja braunrothen Färbung ohne irgend eine Spur von Niederschlag Platz macht. Dieselbe Behauptung finden wir in der Publication von J. Mallet[3]) und Otto Freih. v. d. Pfordten[4]). Diese Angaben über die Löslichkeit der Wolframoxyde würden von grösster Wichtigkeit für die Darstellung der für die toxikologischen Versuche so nöthigen organischen Doppelsalze der Oxyde sein; leider sind die Angaben nicht ganz zutreffend. Wenigstens gelang es Fresenius selbst bei grösster Mühe nicht, diese Versuche mit irgend welchem positiven Erfolg zu wiederholen, und auch ich musste daher auf die Darstellung eines löslichen Doppelsalzes verzichten, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass man nie eine gefärbte Lösung, sondern stets nur einen suspendirten Niederschlag erhält, und dass nach Filtration der scheinbaren Lösung stets ein farbloses Filtrat sich ergiebt. — Eine sehr einfache und bei kleinen Mengen zu gebrauchende Methode zur Erzeugung der Blaureaction giebt R. Bunsen[5]), indem er das mit Soda zusammengeschmolzene Wolframat auflöst und in Streifen von Fliesspapier sich aufsaugen lässt. Ein Streifen wird mit HCl behandelt, bleibt aber weiss und nur beim Erhitzen etwas gelb; ein anderer, mit Zinnchlorür bepinselt, wird sowohl in der Kälte als beim Erwärmen blau, und ein dritter endlich, in Schwefelammonium getaucht, giebt in der Kälte keine Färbung, sogar nicht mit Hülfe der HCl; sobald er aber erwärmt wird, bekommt er eine blaugrünliche Farbe. Diese Nachweismethode beruht auf einer Reduction zu blauem Oxyd.

---

[1]) Edgar Smith, Neue elektrolytische Resultate. Berliner chem. Berichte **13,** 1880, p. 753a.

[2]) W. Skey, Neue Reactionen des Wolframs, Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **6,** 1867, p. 228.

[3]) J. W. Mallet, Neue Reactionen von Wolfram. Chem. Centralblatt 1875, p. 553. Ref. aus Journ. of the Chem. Soc. (2) **13,** 1875, p. 122.

[4]) Otto Freih. v. d. Pfordten, Zur Reduction der Wolframverbindungen. Berliner chem. Berichte **16,** 1883, p. 508a.

[4]) R. Bunsen, Chemische Analyse anorganischer Körper. Fresenius, Ztschr. für analytische Chemie **5,** 375. Ref. aus Annalen der Chemie **138,** 1866, p. 289.

Auf einer ganz anderen Basis beruht die Haushofer'sche mikrochemische Methode[1]). In Folge der Unlöslichkeit der Wolframate der alkalischen Erden hat man schon längst die Wolframsäure als Reagens für den Nachweis von Strontium, Baryum, Magnesium und besonders Calcium gebraucht[2]), welches relativ schwer in der Analyse nachgewiesen werden kann. Es benutzt nun Haushofer umgekehrt irgend eine Calciumverbindung, z. B. Chlorcalcium, um in der aufgelösten Schmelze der Wolframprobe mit Kali nitricum eine Fällung von Tungsteinkrystallen zu erzeugen. Dieser Process wird mikroskopisch bei 500facher Vergrösserung beobachtet, und das Aufschiessen von sehr kleinen würfelähnlichen Körperchen, quadratischen Tafeln und zugespitzten Prismen des tetragonalen Systems soll für Calciumwolframat charakteristisch sein. Die Ungenauigkeit dieser Methode und die Unsicherheit, mit der man die Differentialdiagnose stellen kann, sind wahrscheinlich die Ursachen gewesen, warum diese Methode gar keine Anhänger gefunden hat.

Die bekanntesten Methoden zur quantitativen Bestimmung des Wolframs rühren von Scheele, Berzelius und Margueritte[3]) her. Die erste ist bei allen Verbindungen des Wolframs anwendbar und besteht in einer Fällung der WO_3 aus dem gelösten oder fein gepulverten Salz durch Salzsäure oder Salpetersäure. Den zur Trockene verdampften Rückstand behandelt man mit H_2O, wäscht die unlösliche WO_3 aus und wägt sie ab. Die zweite Methode ist nur bei löslichen Verbindungen des Wolframs anzuwenden und besteht auch in einer Fällung der WO_3, aber mittelst Quecksilberoxydulnitrat aus einer kaum saueren Lösung. Der Niederschlag wird ausgewaschen, geglüht und gewogen. Die Methode von Margueritte gilt auch nur für die Alkaliwolframate und ist der Scheele'schen fast identisch, nur dass hier als fällende Säure die H_2SO_4 benutzt wird, die dann verjagt wird. Eine wenig anwendbare, weil zu complicirte Methode ist die von Jules Lefort[4]), welcher als Fällungsmittel eine wässerige Auflösung von essigsaurem oder schwefelsaurem Chinin anwendet. Die Methode ist auch nur bei löslichen Alkaliwolframaten in schwach saurer Lösung anwendbar, dauert zu lange, da der Niederschlag nur allmählig beim Stehen sich so absetzt, dass er auf dem Filter gesammelt werden kann; er muss ferner einige Mal ausgewaschen, getrocknet, geglüht und dann noch mittelst HNO_3 vom eventuell zurückgebliebenen Chinin befreit werden.

Für grössere Wolframmengen ist also die älteste Scheele'sche Methode die geeignetste, besonders zur Bestimmung der Wolframmenge in den Wolframbroncen. Es muss nur die fein gepulverte Bronce früher mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, resp. alkalischer Silber-, Kupfer- oder Quecksilberlösung erwärmt werden, damit durch gegenseitige Wirkung einerseits sich das metallische Ag, resp. Cu oder

---

[1]) Haushofer, Berliner chem. Berichte **18**, 1885, p. 239; Ref. aus Wiener Acad. Ber. 1884, p. 690.

[2]) H. Hager, Chem. Centralblatt 1879, p. 757.

[3]) Scheibler, Bestimmung der Wolframsäure. Fresenius, Zeitschrift für analyt. Chemie Bd. **1**, p. 70; Ref. aus Journal für praktische Chemie Bd. **83**, 1861, p. 273.

[4]) J. Lefort, Journal de Pharmacie et de Chimie, Sept. 1881.

Hg ausscheiden und andererseits das Alkaliwolframat in Lösung übergeht, aus welcher es nach den gewöhnlichen Methoden ausgefällt und bestimmt werden kann [1]). Wo es auf die Bestimmung kleinster Mengen ankommt, wird die Methode von Zettnow [2]) gebraucht, welcher als Reagentien Ferrocyankalium, Zinnchlorür und Zink mit Schwefelsäure gebraucht und folgende Tabelle aufstellt: Wenn Ferrocyankalium mit Schwefelsäure in der Probelösung noch eine dunkelorangegelbe Färbung, oder Zinnchlorür mit H_2SO_4 noch einen braungelben Niederschlag, oder endlich Zink und H_2SO_4 noch eine blaue Färbung erzeugt, so kann die Menge der WO_3 nicht kleiner als 1 Theil auf 1000 Theilen Flüssigkeit geschätzt werden; bei 1 auf 10000 giebt das erste Reagens nur eine grünlichgelbe Färbung, das zweite einen weissen Niederschlag und das dritte eine kaum merkliche bläuliche Färbung. Wenn endlich das erste Reagens nur eine schwache gelbe Färbung, das Zinnchlorür eine weisse Opalescenz, das dritte keine Spur von Färbung erzeugt, so ist die Menge nicht weniger als 1 auf 20000 H_2O zu schätzen. Bei 1 auf 40000 bewirkt keines von diesen Reagentien mehr irgend eine Veränderung. Aus diesen Angaben ist ersichtlich, dass es doch nicht eben die kleinsten Spuren sind, die noch nachgewiesen werden können, sondern relativ grosse Mengen; dass ferner die Schlüsse rein empirisch und also nicht als absolut genau zu verwerthen sind, und dass die Ferrocyankalireaction schon bei 1 auf 10000 auf Schwierigkeiten stösst, da ja die Farbe der Ferrocyankalilösung für sich auch grünlichgelb ist. Bei meinen eigenen Versuchen komme ich nochmals auf diese Reagentien zurück, da ich sie wiederholt durchprobirt habe.

Der Vollständigkeit halber will ich noch der Verunreinigungen erwähnen, die in dem käuflichen Wolfram und in seinen Verbindungen angetroffen werden. Da ja Wolfram meist mit Zinn zusammen im Erz vorkommt, darum auch das Wolframerz als Zinnzwitter in den älteren Büchern bezeichnet wird, kommen oft im käuflichen Wolfram Zinnbeimengungen vor. Um das Wolfram vom Zinn abzuscheiden, gebrauchen Talbot, Donath und Wüllner [3]) die Oxydationsmethode, indem sie das Erz oxydiren und dann die Oxyde mit der 5fachen Menge von Cyankali zusammenschmelzen; das Zinnoxyd wird dadurch zu Metall reducirt und in Kügelchen abgeschieden, die WO_3 wird dagegen selbst bei den höchsten Temperaturen nicht reducirt, sondern geht mit dem Kali des Cyanats eine Verbindung ein und kann somit vom Zinn getrennt werden. — Es muss ferner das Wolfram selbst und seine Salze auf Arsen geprüft werden, da ja bekanntlich schon Lähneyss auf die „Speissigkeit" des Wolframs aufmerksam macht und Zügel sein Vorkommen mit „arsenikalischen Theilen" erwähnt. Die Untersuchung kann am besten mit der Silbernitratprobe gemacht werden, welche das Arsen selbst in kleinsten Mengen deutlich nach-

---

[1]) Jul. Philipp und P. Schwebel, Die Analyse von Wolframbronce. Berliner chem. Berichte **12,** 1879, p. 2234.

[2]) E. Zettnow, Reactionen der Wolframsäure in kleinsten Spuren. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **6,** p. 232; Ref. aus Poggendorf's Annalen Bd. **130,** 1867, p. 23.

[3]) Trennung des Zinns vom Wolfram. Berliner chem. Berichte **21,** 1888, p. 264c.

zuweisen vermag. — Das am meisten gebräuchliche Natronsalz soll ferner in schlechten Sorten einen starken Gehalt an Chlornatrium, Glaubersalz und Soda zeigen, da sie ja alle dem äusseren Ansehen nach einander ähnlich sind und auch dem Geschmacke nach eine gewisse Aehnlichkeit zeigen. Die Anwesenheit von Soda wird durch die starke Alkalescenz der Salzlösung entlarvt, da ja ein gutes Präparat des wolframsauren Natrons kaum schwach alkalisch sein soll; die Anwesenheit eines Chlorids wird durch die geringste Trübung nachgewiesen, welches eine schwache Argentum nitricum-Lösung in der mit HNO_3 gekochten 5%igen Lösung des wolframsauren Natrons erzeugt, die Sulfatanwesenheit endlich durch die schwächste Trübung, die unter denselben Bedingungen Chlorbaryumlösung giebt[1]).

Somit wäre in diesem kurzen Umrisse das Wichtigste zusammengestellt, was von der Chemie des Wolframs in verschiedenen Zeitschriften zerstreut und nicht leicht zusammen zu finden ist, und dies war gerade der Grund, der mich bewog, die chemische Literatur des Wolframs hier in gedrängter Kürze wiederzugeben.

III. Toxikologisches.

Die verbreitete und von vielen als bewiesen betrachtete Ansicht von der völligen Unschädlichkeit des Wolframs und seiner Verbindungen ist wahrscheinlich als Ursache der Thatsache zu bezeichnen, dass die ausführlichsten Handbücher der Toxikologie, wie das Boehm-Naunyn'sche „Handbuch", die „Allgemeine Giftkunde" von Orfila, die „Toxikologie" von Hermann, die „Eléments de Toxicologie" von Rabuteau u. dgl. m. der Wolframvergiftung keine Zeile widmen. Prof. Dragendorff scheint daher dieser Ansicht auch zu huldigen, indem er in seiner zweiten im Jahre 1886 erschienenen französischen Ausgabe der Toxikologie[2]) folgende Meinung äussert: „Je ne crois pas devoir m'arrêter à la recherche toxicologique des combinaisons des différents métaux du platin, du tungstène, du molybdène etc.; ces composés sont du reste peu employés et l'étude de leurs propriétés toxicologiques est à peine ébauchée." Dieselbe Meinung spricht Dragendorff auch in seiner deutschen, im Jahre 1888 erschienenen Ausgabe[3]) aus, indem er sie dadurch motivirt, dass diese Elemente (Platinmetalle, Wolframverbindungen etc.) „dem Publicum weniger bekannt und kaum zugänglich sind". Noch im Jahre 1877 stellte Dragendorff den allgemeinen Satz auf[4]), dass „die

---

[1]) Dr. C. Krauch, Die Prüfung der chemischen Reagentien auf Reinheit. Darmstadt 1888, p. 53.

[2]) Manuel de Toxicologie par Dragendorff, deuxième édition française, publiée par le Dr. L. Gautier. Paris 1886, p. 572, § 387.

[3]) Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften von Dr Georg Dragendorff. Göttingen 1888, p. 421, § 387.

[4]) Jahresbericht der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie **12.** Jahrgang, herausg. von Dragendorff, 1877, p. 530.

Salze, die den niederen Oxyden der Metalle entsprechen, stark wirken, während sich die Chromate, Wolframate und Molybdate den Sulfaten etc. ähnlich verhalten". Demnach würden die wolframsauren Salze a priori als ungiftige zu bezeichnen und einer besonderen Abhandlung nicht werth sein. Dasselbe behauptete schon van Hasselt[1]), indem er am Schlusse des Capitels „Metalla rariora" bemerkt: „Ebenso scheinen die Verbindungen des Cerium, Titan und Wolfram (Ammonium wolframicum) wenig giftig zu sein." Er reiht sie hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung auf Thiere dem Eisen an. Sich auf diese Angabe und Experimente van Hasselt's stützend, zählt Th. Husemann[2]) Wolfram auch zu den unschädlichen Stoffen, reiht sie aber nicht an das Eisen, sondern an die sogen. Platinmetalle. Unter diesen soll das Wolfram zu den schwächsten Giften gehören, da das wolframsaure Ammonium auf Hunde ganz ohne Einfluss sein und das wolframsaure Natron erst in der enormen Dosis von 40,0 g (?) Kaninchen tödten, auf Hunde aber nur eine vorübergehende emetische Wirkung ausüben soll.

Die erste toxikologische Untersuchung des Wolframs stammt von C. G. Gmelin, wie Berzelius[3]) leider ganz kurz ohne nähere Quellenangabe behauptet, indem er sagt: „C. G. Gmelin hat die Wirkungen des Wolframs auf den thierischen Organismus untersucht und gefunden, dass es, auch als Säure, vollkommen unschädlich ist." Die Originalabhandlung von Gmelin[4]) konnte ich leider nicht bekommen und muss mich daher auf das Referat dieser Arbeit im Schweigger'schen Journal berufen[5]). Dort sind zwar nur die Schlussworte der Gmelin'schen Schrift citirt; aus denselben wird uns aber doch klar, dass Gmelin das Wolfram als völlig unschädlich betrachtet. So sagt er z. B.: „Wir sehen das unschädliche Wolfram neben dem Chrom, ja neben dem Arsenik unverdienterweise stehen" etc., oder noch an einer anderen Stelle: „Die Metalle, welche auf einem gewissen Grad der Oxydation die ganze Menge des O, welchen sie enthalten, durch eine bedeutende Kraft mit sich verbunden haben, sind nicht sehr giftig, wenn sie vom Magen aus einwirken. Belege hierzu liefern die vom Cerium-, Eisen-, Mangan-, Chromoxydul, von den wolframsauren Salzen u. s. w. angeführten Versuche, während die Platin-, Palladium-, Gold-, Quecksilberoxydsalze, ferner die chromsauren Salze stärker einwirken." Uebrigens citirt auch Lewin[6])

---

[1]) Allgemeine Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreiches. Braunschweig 1862. Von A. W. M. van Hasselt, aus dem Holländischen ins Deutsche von Dr. J. B. Henkel. Th. **2**, p. 346.

[2]) Handbuch der Toxikologie von Gebrüder Husemann. Berlin 1862. p. 867, Anmerkung.

[3]) Lehrbuch der Chemie von J. Jacob Berzelius, deutsch von F. Wöhler. Dresden 1823, Bd. **2**, I. Abth., p. 91.

[4]) Gmelin, Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms, Molybdäns, Wolframs, Tellurs, Titans, Osmiums, Platius, Iridiums, Rhodiums, Palladiums, Nickels, Kobalts, Urans, Ceriums, Eisens und Mangans auf den thierischen Organismus. Tübingen 1825, bei Laupp, 96 Seiten.

[5]) Schweigger's Journal für Chemie und Physik Bd. **43** (Bd. **13** des Jahrbuchs der Chemie und Physik). Halle 1825, p. 110—115. Ein zweites Referat findet sich in Edinb. Journ. Med. Sc., T. **3**, 1827, p. 324.

[6]) Lehrbuch der Toxikologie für Aerzte, Studirende und Apotheker von Dr. L. Lewin. Wien und Leipzig 1885, p. 161.

die Gmelin'schen Versuche so, dass daraus die relative Unschädlichkeit des Wolframs klar wird. Gestützt auf Gmelin behauptet er, dass das wolframsaure Ammonium in Dosen von 4,0 g am Hunde keine Wirkung ausübe, dass dagegen schon 1,5—2,4 g wolframsaurer Natronlösung, per os eingeführt, bei Hunden Erbrechen und bei Kaninchen den Tod hervorruft, und zwar ohne merkliche anatomische Veränderungen; nur einmal sei eine Entzündung der Mucosa der Cardia zu bemerken gewesen.

Der Ansicht von der Unschädlichkeit des Wolframs steht die, noch unlängst von W. Knop[1]) vertretene, von der enorm giftigen Wirkung des Wolframs auf das Pflanzenwachsthum gegenüber. In anderen, schon vor langer Zeit publicirten Versuchen untersuchte Knop die Aufnahme von Chlor, Brom, Jod, Strontian, Baryt, Mangan, Zink, Borsäure, Kobalt, Kupfer, Gold und Silber in Pflanzen und die Wirkung dieser Stoffe auf das Pflanzenleben. Seine neuen Untersuchungen beziehen sich auf zahlreiche andere Metalloxyde, Erden etc. Vanadinsäure als Ammoniumsalz in einer Menge von 0,05—0,10 g pro Liter wirkte schon nach 2 Tagen schädlich. Die Wurzeln färbten sich zum Theil blau durch Reduction der Vanadinsäure zu ihren blauen Oxyden und wuchsen nicht mehr; nach Weglassen des Vanadins aus der Lösung erholten sie sich jedoch wieder. Aehnlich wirkte Molybdänsäure; Wolframsäure, als Phosphorwolframsäure in einer Menge von 0,05—0,10 g zugefügt, zeigte sich gleichfalls als sehr stark giftig. Diese schädliche Wirkung auf die Wurzeln aber äussert sich, ohne dass man bisher sicher nachweisen konnte, dass die Substanzen von der lebenden Pflanze aufgenommen werden. So konnte man in den Pflanzen keine Spur von Silberoxyd, Goldchlorid, Platinchlorid, Vanadinsäure, Molybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Thalliumoxyd, seleniger Säure, Selensäure, Borsäure oder Chromsäure nachweisen. Dieser schädlichen Wirkung des Wolframs auf den Pflanzennährboden ist vielleicht das Verbot des Kurfürsten August vom Jahre 1564, ausgedehnte Wolframerzbearbeitung zu treiben, zuzuschreiben, weshalb nur mit grosser Mühe der in der Einleitung erwähnte Hieronymus Zürchen das ausschliessliche Privilegium zur Wolframbereitung erhielt. In dem Herttwig'schen Bergbuche ist auch angezeigt, wie wir oben angeführt haben, dass „von dem Abrauchen alsdenn ein so starcker giftiger Rauch in die Lufft gestiegen | dass er sich darauff | wie in einem dicken Reiff | resolviret | herabgefallen | und in selbiger Gegend Aecker und Wiesen zu nichte gemacht und verderbet“, so dass der Schaden, welchen Wolfram den Pflanzen bringt, lange vor den Knop'schen Versuchen empirisch festgestellt worden ist, wofern obige Mittheilung nicht etwa auf Arsen bezogen werden muss, das ja in Mengen im „speissehaltigen Wolfram“ vorkommt. Dass die deutschen Regierungen aber auch später, als man längst gelernt hatte, das Arsen vom Wolfram zu trennen, die Wolframverbindungen nicht

---

[1]) W. Knop, Ueber die Aufnahme verschiedener Substanzen durch die Pflanze, welche nicht zu den Nährstoffen gehören. Separat-Abdruck aus den Berichten der mathem.-physik. Classe der Kgl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, 1885, 15 Seiten.

als unschädlich betrachteten, folgt aus der Polizeiverordnung[1]) der Stadt Berlin vom 25. October 1878, wo wir Folgendes finden:

§ 1. Zum Färben von Spielwaaren und Genussmitteln dürfen Präparate und Farben nicht verwendet werden, welche (es folgt eine lange Reihe verschiedener Elemente) . . . und Wolfram enthalten.

§ 2. Ebenso dürfen Papiere und andere Stoffe, die mit diesen Stoffen gefärbt sind, zur Einhüllung von Genussmitteln nicht verwendet werden.

§ 3. Die Strafe für dieses Vergehen beträgt 30 Mark oder demgemässe Haft.

In der Schweiz freilich wird die Giftigkeit des Wolframs scheinbar noch nicht anerkannt, denn im Jahre 1889 erliess der Regierungsrath des Cantons Bern[2]) eine Verordnung betreffend Verwendung gesundheitsschädlicher Farben bei Herstellung von Nahrungsmitteln, Genussmitteln und Gebrauchsgegenständen; aber unter den dort genau genannten Elementen finden wir Wolfram gar nicht erwähnt.

Wir sehen also, dass die Acten über die Frage nach der Giftigkeit des Wolframs bis zum Beginn unseres Jahrzehnts noch durchaus nicht als abgeschlossen anzusehen waren, da ausser zwei Untersuchern, Gmelin und van Hasselt, noch Niemand die giftige Wirkung auch nur einigermassen genau studirt hatte. Erst 1883 nahm zusammen mit der Untersuchung einiger anderer Metalle Marti[3]) unter Luchsinger in Bern die Frage nach der Giftigkeit des Wolframs wieder auf.

Zunächst ist die Behauptung Marti's, dass „die Wolframsäure und ihre Salze noch nie auf ihre toxischen Wirkungen untersucht wurden“ [4]), wie wir gesehen haben, falsch; immerhin war er doch der erste und zugleich der einzige, der genauer und nach wissenschaftlichen Methoden diese Wirkungen erforscht hat. Als constante Symptome, die den Vergiftungen mit Wolfram, Mangan[5]) und Molybdän allgemein seien, führt er an die Lähmung des Centralnervensystems und die Reizung des ganzen Darmtractus, als Begleiterscheinungen das Sinken des Blutdruckes und der Temperatur. Zu seinen Versuchen hat er das von Merck in Darmstadt dargestellte wolframsaure Natron gebraucht, da es „für rasche Resorption und daher rasche Einwirkung sehr geeignet ist, weil es auch in concentrirten Lösungen das Blutserum nicht zu coaguliren vermag“. Leider hat er es nur subcutan dargereicht und die Zahl der Thierarten, die er benutzt hat, war eine beschränkte, nämlich Frösche als Repräsentanten für die Kaltblüter, Kaninchen als Repräsentanten von nicht brechfähigen Warmblütern, Katzen als solche von brechfähigen. Auch die Untersuchung des Verbleibs des Giftes im Organismus und seiner Ausscheidung ist nur auf kurze Notizen beschränkt, da Marti sich begnügt hat, das

---

[1]) Lewin, Toxikologie p. 3.

[2]) Chemiker-Zeitung Nr. 69, 1889, Bern (Mittheilung).

[3]) Beiträge zur Lehre von den Metallvergiftungen von Marti. Inaug.-Diss. Bern 1883.

[4]) Ibidem p. 6.

[5]) Wie unrichtig diese Behauptung für das Mangan ist, hat Prof. Kobert schon 1884 in Bd. 18 des Archivs für experimentelle Pathologie und Pharmakologie dargethan.

Wolfram nur qualitativ durch Blaufärbung mittelst Zink und Salzsäure in den Secreten nachzuweisen.

Wenn wir zu den einzelnen Versuchen übergehen, so vermissen wir erstens genauere Angaben über die Dosirung des Giftes; die Thiere werden nicht dem Gewicht nach, sondern nur als „gross", „mittelgross", „klein" bezeichnet, was uns keine Möglichkeit giebt, die gebrauchten Dosen genau pro Kilo Thier zu berechnen. Ferner ist die Zahl der angeführten Versuche so ausserordentlich klein, dass man schwerlich wagen könnte aus so wenigen Versuchen wissenschaftlich feste Schlüsse zu ziehen. So wird z. B. von Froschversuchen nur ein Versuch mit einem mittelgrossen Thiere angeführt, welches 2,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung erhielt, und zwar refracta dosi von 10 Uhr Morgens bis 7 Uhr Abends in je ½—1stündlichen Intervallen. Schon abgesehen davon, dass die jede halbe Stunde erfolgenden neuen mechanischen Verletzungen das Vergiftungsbild durch neue Symptome verdunkeln können, ist diese Methode deshalb nicht als genau zu bezeichnen, da ja das Thier bei einer viel kleineren Dosis nach längerem Abwarten auch ad finem gelangt sein würde, wie ich es bei meinen Versuchen gesehen habe, und deshalb die Berechnung der letalen Dosis viel zu gross ausfällt. Die ersten 2, 3 Stunden constatirte Marti bei diesem Frosche nur Apathie, später aber auch Schwinden der Reflexe, Ruhelage auf dem Rücken, endlich Athemlosigkeit. Ferner hört der Herzschlag auf, nachdem das Herz „schon vordem ganz leer geblieben ist"; die Lymphherzen schlagen noch eine Weile, und die Muskeln und Nerven reagiren noch gut bis zum Tode, welcher bald nach der Sistirung der Arbeit der Lymphherzen eintritt. Aus diesem Versuch glaubt Marti den Schluss ziehen zu können, dass das Centralnervensystem, und zwar anfangs das Gross , dann das Mittelhirn und dann die Medulla obl. und das Rückenmark, der Complicität der ihnen zukommenden Functionen entsprechend, gelähmt wird.

Mit Kaninchen stellte er 5 Versuche an, und zwar in zwei Gruppen: mit „grossen" und „kleinen, allmählig gereichten" Dosen. Unter „grossen" Dosen werden hier verstanden 2 ccm 10%iger Giftlösung in 4 2stündlichen Intervallen einem kleinen, oder 3 ccm derselben Lösung in 3 ½stündlichen Intervallen einem grossen Kaninchen verabfolgt. Der Tod erfolgte unter Krämpfen nach wenigen Stunden. Marti macht die Tracheotomie, leitet die künstliche Athmung ein und eröffnet den Thorax: immer findet er die Herzkammern still oder wenig ausgiebig schlagend, die Vorhöfe prall gefüllt, den linken Ventrikel in stärkster Contraction verharrend. Daraus glaubt Marti schliessen zu dürfen, dass grosse Dosen bei brechunfähigen Thieren Tod durch Lähmung oder Parese des Herzens herbeiführen, weshalb auch asphyktische Krämpfe kurz vor dem Tode auftreten.

Mit kleinen Dosen vergiftete Marti 2 grosse und 1 mittelgrosses Kaninchen. Das eine grosse bekommt 4,5 ccm der 10%igen Giftlösung in 9 Dosen von 9 Uhr Morgens bis ½8 Uhr Abends. Nach 9maliger Quälerei wird das Thier endlich „matt", wie Marti berichtet, und um 8 Uhr erfolgt der Tod durch „centrale Lähmung". Das zweite von den grossen Kaninchen bekommt in stündlichen Intervallen 5 Mal je eine halbe Spritze, also im Ganzen 2½ ccm, und das

mittelgrosse bekommt ½stündlich ⅓ Spritze, im Ganzen 5 Spritzen der 10%igen Giftlösung. Je langsamer die Vergiftung vor sich geht, desto stärker sind die Magendarmsymptome ausgesprochen, die auf eine starke Reizung des Intestinaltractus hinweisen. Diese Reizung soll nach Marti die Folge der Lähmung der Darmgefässe sein, weil der Blutdruck stets stark sinkt und die stärkste Reizung des entblössten Splanchnicus nicht die geringste Steigerung des Blutdruckes zu erzeugen vermag. Da der Blutdruck so stark sinkt, während die Hautgefässe ihren Tonus noch nicht im Geringsten eingebüsst haben, und da die Compression der Aorta eine Steigerung des Blutdruckes um 30—40 mm herbeiführt, schliesst ganz richtig Marti, dass es nicht die Haut-, sondern die Darmgefässe sind, die in Folge der Lähmung eine übergrosse Menge von Blut aufgenommen und dadurch eine Gastroënteritis herbeigeführt haben. Leider führt Marti nicht die Protokolle seiner Blutdruckversuche an, so dass wir nicht über die Bedingungen, unter welchen sie gemacht wurden, unterrichtet sind und nicht wissen können, wie weit die Blutdruckveränderungen von dem primär normalen Blutdruck seiner Thiere abweichen. Als viertes Symptom führt noch Marti das prämortale Sinken der Temperatur bis zu 33° C. an, eine Erscheinung, die bekanntlich nicht als eine diesem Gifte speciell zugehörende aufzufassen ist, da ja bei den meisten Giften fast stets prämortal eine Temperaturherabsetzung eintritt.

Von Katzen hat Marti 4 zu seinen Versuchen angewandt: eine kleine Katze, die 4 Spritzen 10%ige Giftlösung im Verlauf von etwa 8 Stunden in 7 Dosen bekommt, und eine grosse Katze, die 5 Spritzen im Verlauf von 2 Stunden bekommt; bei den anderen 2 Katzen werden vor dem Versuch die beiden Vagi durchgeschnitten. Als erstes Symptom tritt Erbrechen auf, dem blutige Diarrhöe folgt, worauf dann „unter langsamem Versiegen der Functionen des Centralnervensystems“ oder unter Krämpfen der Tod das Vergiftungsbild abschliesst. Die Section ergiebt eine erhebliche Hyperämie des Magendarmtractus, der an einigen Stellen exulcerirt ist und die Mucosa ihres Darmzottenepithels beraubt zeigt. Als Folge dieser Entzündung soll nach Marti das Erbrechen auftreten und diarrhoischer Stuhlgang erfolgen. Um zu beweisen, dass das Erbrechen hier nicht centralen, sondern peripheren Ursprungs ist, macht Marti noch 2 Versuche mit vorheriger Durchschneidung der beiden Vagi. Die kleine Katze stirbt nach 3 Spritzen 10%iger Giftlösung in etwa 2 Stunden unter Krämpfen und Herzlähmung, ohne dass das Thier einmal erbrochen hat. Ja, die grosse Katze bekommt sogar 12 Spritzen und erbricht nicht bis zum Tode, da die Vagi vorher durchschnitten sind. Dabei wiederholt Marti den Versuch mit der Reizung des Splanchnicus und Compression der Aorta, um zum obigen Schlusse zu kommen, dass die Blutdrucksenkung eine Folge der Lähmung der Darmgefässe ist. Die Section ergiebt hier auch eine mächtige Enteritis und eine beträchtliche Hyperämie der Portio pylorica des Magens. Prof. Langhans, der die afficirten Theile mikroskopirt hat, fand eine Alteration der Zotten, eine fast vollständige Darmepitheliendesquamation und eine ausserordentlich starke Erweiterung der Darmgefässe. Von den

Ausscheidungen wurde der Harn, das Erbrochene und der Mageninhalt auf Wolfram untersucht und in den ersten beiden stets, im Mageninhalt zuweilen, Wolfram gefunden.

Aus dieser kurzen, aber, was die Thatsachen anbetrifft, vollständigen Schilderung der Marti'schen Versuche können wir uns doch gar keine Vorstellung machen, welche Dosis als letal zu bezeichnen ist, wo das Wolfram im Organismus verbleibt, und in welche Beziehung zur Wolframvergiftung wir die starke Gefässlähmung und Magendarmreizung stellen sollen. Ferner ist die Thatsache der Blutdruckveränderung wegen Fehlens der Protokolle noch nicht als feststehend und daher als einer genaueren Untersuchung bedürftig zu bezeichnen. Wie wenig die Regierung des Cantons Bern auf diese Marti'sche Arbeit Werth legt, geht aus der Thatsache, dass gerade diese Regierung das Wolfram nicht für giftig erklärt, zur Genüge hervor.

IV. Chemische Vorversuche.

Vor dem Beginn meiner Untersuchungen über die Wirkung des Wolframs habe ich mir folgende Aufgaben gestellt: Ich wollte erstens feststellen, ob es möglich wäre, ein lösliches organisches Doppelsalz des Wolframs zu bilden, um mit demselben die Vergiftungsversuche anzustellen. Seitdem die Strassburger pharmakologische Schule die rationelle Methode eingeführt hat, alle Metallgifte in Form von organischen Doppelsalzen[1]) zu den Versuchen an Thieren zu verwenden, ist es geradezu zur Pflicht eines jeden Untersuchers geworden, vor Allem ein derartiges von dem zu prüfenden Metall aufzusuchen. Schon abgesehen davon, dass alle organischen Doppelsalze kaum schwach alkalisch reagiren, durch kohlensaure und fixe Alkalien nicht gefällt und in kohlensauren Alkalien in grosser Menge gelöst werden, macht sie für Thierversuche der Umstand besonders geeignet, dass sie weder neutrale Eiweisslösungen (z. B. Serum) zu fällen, noch Blutkörperchen zu zerstören vermögen. Und wenn auch sich andere Salze finden können, die diesen Eigenschaften entsprechen, müssen doch die organischen Doppelsalze immer bevorzugt werden, damit man gewissermassen eine allgemeine Vergiftungsmethode bei den Metallgiften hat und desto genauere Vergleiche anstellen kann.

Wie meine Versuche in dieser Hinsicht ausgefallen sind, habe ich in dem chemischen Theile bereits angedeutet. Um ein organisches Doppelsalz des Metalloxyds darzustellen, pflegt man das Metalloxyd in einer organischen Säure aufzulösen. Nun wollte es mir weder gelingen, die Angaben von Edgar Smith, noch die von Skey, noch die von Mallet und v. d. Pfordten zu bestätigen; meine Versuche durch Reduction eines in einer organischen Säure löslichen Alkaliwolframates in derselben Lösung das Oxyd zu bilden und nicht als Niederschlag, sondern als Lösung zu erhalten, scheiterten vielmehr

[1]) Vergl. Schmiedeberg's Archiv Bd. **3**, p. 58 u. Bd. **9**, 1878, p. 152 ff.

stets an der schon von Fresenius bei Wiederholung der Skey'schen Versuche constatirten Thatsache, dass das WO_2 stets gefällt wird und nie in Lösung bleiben kann. Ja, einige Filtrationen durch doppelte Filter bewiesen mir deutlich, dass die braunrothe Färbung nur durch einen feinen suspendirten Niederschlag bedingt wird, und dass, wenn dieser auf dem Filter bleibt, das Filtrat farblos erscheint. Auch das blaue Oxyd konnte ich bei den zahlreichen Methoden der Erzeugung des letzteren nie in Lösung bekommen, und wenn auch wohl ein Theil anfangs gelöst zu sein schien, so fiel er nach kurzer Zeit vollständig aus. Und gerade die Auflösung des blauen Oxyds erschien mir noch um des Umstandes willen so wichtig, weil ich erstens eine reine blaue Lösung zum Aufsuchen eines charakteristischen Spectrums des Wolframs benutzen wollte, und weil ich zweitens durch allmählige Farbenabstufungen bei bekannten Wolframsäuremengen eine Farbenscala zur quantitativen Bestimmung des Wolframs mir einrichten wollte.

Nachdem alle meine Versuche in dieser Hinsicht fehlgeschlagen waren, unterwarf ich zweitens das Marti'sche Präparat einer genauen Probe auf alle bei den organischen Doppelsalzen genannten Vorzüge, um mich zu versichern, ob es diese Salze vollständig ersetzen kann oder nicht.

Zu diesem Zwecke wurde von Merck in Darmstadt ein wolframsaures Natron von grösster Reinheit bezogen. Ich habe mich von der Reinheit selbst überzeugt, indem ich das Präparat nach den im chemischen Theile genannten Regeln auf Arsen-, Soda-, Chlornatrium- und Glaubersalzbeimengungen untersuchte und deren Abwesenheit constatiren konnte.

Versuch 1.

Es wird mit arsenfreier Schwefelsäure und arsenfreiem Zink (aus dem pharmaceutischen Institut zu Dorpat) Wasserstoff entwickelt, nachdem 30,0 ccm einer 10%igen Lösung des wolframsauren Natrons hinzugesetzt worden sind; es erfolgt während einer 3stündigen Entwicklung des Wasserstoffes keine Reduction einer 2%igen salpetersauren Silberlösung, in die der Wasserstoff hineingeleitet wird, was doch schon längst erfolgt sein würde, wenn im Präparat auch nur eine Spur von Arsen vorhanden gewesen wäre. Es ist also das Präparat arsenfrei.

Versuch 2.

Es werden 4,2 g wolframsauren Natrons in destillirtem Wasser q. s. ad 42 ccm aufgelöst und filtrirt. Es ergab sich eine reine, auf Lackmuspapier alkalisch reagirende 10%ige Na_2WO_4-Lösung. Nachdem $^1/_4$ der ganzen Menge doppelt mit Wasser versetzt ist, ist in der Lösung die Alkalescenz schon kaum nachzuweisen, und bei nochmaliger Verdünnung mit gleichen Theilen Wasser, d. h. bei 2,4%iger Lösung, fand ich gar keine Spur von Alkalescenz. Es muss somit das Salz als schwach alkalisch bezeichnet werden, und es ist daher keine Sodabeimengung zu befürchten.

Versuch 3.

Die Hälfte der zurückgebliebenen 10%igen Lösung wird mit einigen Tropfen einer 2%igen salpetersauren Silberlösung versetzt. Da weder gleich noch später oder beim Erwärmen die geringste Trübung erfolgt, schliessen wir, dass das Präparat von Chlornatriumbeimengung auch frei ist.

Versuch 4.

Die andere Hälfte der Lösung wird mit einigen Tropfen Chlorbaryumlösung versetzt. Da hier auch keine weisse Fällung oder Trübung erfolgt, können wir das Präparat als sulfatfrei erklären.

Da das Präparat als in jeder Hinsicht chemisch rein sich erweist, schreite ich zu den Proben über die Anwendbarkeit desselben zu pharmakologischen Versuchen. Da die erste Eigenschaft eines organischen Doppelsalzes, die schwach alkalische Reaction, schon constatirt wurde, musste nun das Verhalten beim Vermischen mit Alkalien geprüft werden.

Versuch 5.

Es werden wieder 50 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung bereitet und in 2 Theile getheilt. Der grösste Theil (über die Hälfte) wird mit gesättigter Sodalösung versetzt. Da keine Trübung erfolgt, schliessen wir, dass das Salz in grossen Mengen in kohlensauren Alkalien löslich ist und daher in dieser Beziehung für die Einspritzung ins Blut keine Gefahr bietet.

Versuch 6.

Der andere Theil wird theils mit einer Lösung von phosphorsaurem Natron, theils mit verschieden gesättigten Chlornatriumlösungen versetzt. Da nur bei Anwendung der ganz gesättigten Chlornatriumlösung sich nach $^1/_2$ Stunde eine Trübung zeigte (weil die concentrirte Kochsalzlösung dem Salze das Wasser entzieht und es theilweise ausfällt), so können wir, da wir ja im Organismus es nicht mit so gesättigten Salzlösungen zu thun haben, das Salz von dieser Seite her als durch Salze der fixen Alkalien unfällbar bezeichnen.

Versuch 7.

Es wird 1 ccm der 10%igen Na_2WO_4-Lösung zu 10 ccm klaren Blutserums zugesetzt. Es erfolgt weder gleich, noch in 1 Stunde oder beim Schütteln eine Spur von Trübung. Das Serum wird also, als neutrale Eiweisslösung, von Na_2WO_4 nicht gefällt oder coagulirt.

Versuch 8.

Es wird endlich 1 ccm vom Bodensatz des abgesetzten Blutes (meist rothe Blutkörperchen) mit 99 ccm $^3/_4$%iger NaCl-Lösung gemischt, davon 2 Proben zu je 20 ccm genommen, zu einer 20 ccm einer

10%igen Na_2WO_4-Lösung, und zu der anderen als Controle 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt. Die Blutkörperchen finden sich auch nach 24 Stunden nicht aufgelöst, und es scheint sogar das Salz auf dieselben eine vor Fäulniss schützende Wirkung auszuüben. Auch wird das Salz nicht im geringsten durch Blutkörperchen oder Serum reducirt.

Es entspricht somit das Salz allen für die organischen Doppelsalze gestellten Vorzügen, und kann daher dieselben völlig ersetzen, wesshalb wir mit Recht alle durch das Salz im Organismus der Thiere erzeugten Symptome auf Rechnung der Wolframwirkung zu setzen haben werden.

Die dritte Aufgabe, die ich zu lösen hatte, war die aus den verschiedensten Wolframreactionen diejenige zu wählen, welche für Wolfram allein charakteristisch und zugleich für minimalste Spuren von Wolfram gültig wäre. Zu dem Zweck habe ich folgende Versuche angestellt:

Versuch 9.

Es werden 30 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung frisch bereitet und davon 5 ccm (also die absolute Menge von 0,05 g) mit gesättigter Ferrocyankalium-Lösung ana und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Sodann wird diese Reaction bei grösserer Verdünnung wiederholt.

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz: dunkelorangegelbe Färbung.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz: hellorangegelbe Färbung.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz: schwachgelbe Färbung.
„ 1/100%iger „ „ 0,0005 g Substanz: kaum merklich gelbe Färbung.
„ 1/200%iger „ „ 0,00025 g Substanz: nichts mehr zu merken.

Die Dicke der Flüssigkeitsschicht ist überall fast genau 1 cm. Die Zettnow'schen Angaben scheinen demgemäss nicht ganz genau zu sein und die Reaction überhaupt nicht weiter als bis 1/10%iger Lösung zu taugen, weil ja die bei 1/50%iger Lösung erfolgende schwachgelbe Färbung ebenso gut auf Kosten der natürlichen Farbe der Ferrocyankaliumlösung gesetzt werden kann. Es geht somit die Brauchbarkeit der Ferrocyankaliumreaction bis 1 : 1000 oder absolut bis zum Nachweis von 5 mg Na_2WO_4 in 5 ccm Flüssigkeit.

Versuch 10.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen, 1/50%igen etc. Lösung mit Zinnchlorür-Lösung ana und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine weisse, opalisirende Färbung, die dann blau wird und beim Erwärmen in Flocken ausfällt.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz dasselbe, aber statt der

blauen Farbe nur einen blauen Schimmer.

Bei $^1/_{50}$%iger Lösung oder 0,001 g Substanz nur eine schwache Opalescenz.

„ $^1/_{100}$%iger „ „ 0,0005 g Substanz nichts mehr zu merken.

Es vermag somit die zweite Zettnow'sche Reaction die WO_3 nur bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000, d. h. absolut nicht weniger als 5 mg Na_2WO_4 nachzuweisen.

Versuch 11.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, $^1/_{10}$%igen, $^1/_{50}$%igen etc. Lösung mit Cyankalium-Lösung und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine Opalescenz, die sich in weisslichgelbe Flocken auflöst.

„ $^1/_{10}$%iger „ „ 0,005 g Substanz noch deutliche, aber schwache Opalescenz, nur beim Erwärmen auftretend.

„ $^1/_{50}$%iger „ „ 0,001 g Substanz dasselbe, aber schwächer, nur beim Erwärmen auftretend.

„ $^1/_{100}$%iger „ „ 0,0005 g Substanz kaum merkbare Opalescenz.

„ $^1/_{200}$%iger „ „ 0,00025 g Substanz nichts mehr zu merken.

Es geht also diese obwohl nicht besonders charakteristische Reaction bis 1 : 10000 und vermag noch 0,5 mg Na_2WO_4 nachzuweisen.

Versuch 12.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, $^1/_{10}$%igen, $^1/_{50}$%igen etc. Lösung mit Barythydrat ana und einigen Tropfen verdünnter HCl versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine weisse Fällung.

„ $^1/_{10}$%iger „ „ 0,005 g „ „ „ „

„ $^1/_{50}$%iger „ „ 0,001 g „ „ „ „

„ $^1/_{100}$%iger „ „ 0,0005 g „ „ „ „

„ $^1/_{200}$%iger „ „ 0,00025 g „ nichts mehr.

Da diese Reaction bei 1 : 100 scheinbar eben dieselbe Fällung wie bei 1 : 10000 giebt, kann sie überhaupt für quantitative Analyse nicht als geeignet gelten, wohl aber für qualitative.

Versuch 13.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, $^1/_{10}$%igen, $^1/_{50}$%igen etc. Lösung mit Natriumamalgam versetzt. Es erfolgt aber auch bei der 1%igen Lösung keine deutliche Bläuung.

Versuch 14.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit Phenylhydrazin und etwas verdünnter HCl bis zur sauren Reaction versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz beim Erwärmen einen opalescirenden, später bläulich werdenden Niederschlag.

„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz nichts mehr.

Die Reaction ist also nur bei 1 : 100 oder bei 50 mg Na_2WO_4 zu verwenden, hat für uns daher keinen Werth.

Bei alkalischer Lösung erzeugt Phenylhydrazin bei einer 10%igen Lösung keine Bläuung.

Versuch 15.

Als starkes Reductionsmittel versuchte ich das salzsaure Triamidophenol zur Erzeugung der Blaureaction zu verwerthen. Zu dem Behufe wurden 0,5 g salzsauren Triamidophenol in 10 ccm Wasser aufgelöst. Von der grünlichschwarzes Lösung werden einige Tropfen mit Wasser in einem Probirröhrchen versetzt. Die anfangs hellgelbe Mischung wird spontan nach einiger Zeit, und zwar beim Erwärmen noch schneller, blau und mit der Zeit immer dunkler. Dieser selbstständigen Blaufärbung wegen musste dieses Reagens zur Erzeugung der blauen Wolframreaction als unbrauchbar verworfen werden.

Versuch 16.

Es wird salzsaure Hydrazin-para-oxybenzoësäure 1 : 200 aufgelöst und dann noch zweifach verdünnt und filtrirt; wir erhalten eine klare, schwach gelbröthliche Flüssigkeit von saurer Reaction. Mit Wasser versetzt wird die Lösung farblos, beim Erwärmen dunkelgelb und etwas trübe; bei Neutralisation der Lösung wird dieselbe durch das Wasser hellblutfarben, und wenn sie alkalisch gemacht wird, erzeugt Wasserzusatz eine braunrothe Färbung. Aber eben dasselbe Verhalten zeigt das Reagens, wenn statt Wasser eine 1%ige Na_2WO_4-Lösung zugesetzt wird, wodurch seine Untauglichkeit für unsere Zwecke klar wird.

Versuch 17.

Es werden 0,25 g xanthogensaures Kali $C_2H_5 \cdot O \cdot CS \cdot SK$ in 100 ccm Wasser aufgelöst und filtrirt; wir erhalten eine gelblichgrüne trübliche Flüssigkeit von intensivem Senfölgeruch und neutraler Reaction, die weder durch Luft, noch durch Wärme oder Wasser-, resp. Alkalienzusatz sich verändert, durch Säurezusatz aber eine milchig opalescirende, in der Wärme sich nicht verändernde Färbung annimmt.

Es werden nun zu je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung des Na_2WO_4 immer 5 ccm der xanthogensauren Kalilösung und einige Tropfen Salzsäure zugesetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine röthlichviolette, beim Erwärmen schwindende und sich in eine flockige opalescirende bläuliche Fällung auflösende Färbung.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz dasselbe, aber viel schwächer.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz kaum sichtbare Färbung.
„ 1/000%iger „ „ 0,0005 g Substanz nichts mehr zu merken.

Auch das Ausschütteln mit Aether vermag nicht die Reaction deutlicher auftreten zu lassen. Das Reagens vermag also höchstens 1 mg der Substanz nachzuweisen.

Versuch 18.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit etwas Zinkstaub und verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine stark blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz eine hellblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz eine schwachblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/100%iger „ „ 0,0005 g Substanz kaum bläuliche Färbung, dann Fällung.
„ 1/200%iger „ „ 0,00025 g Substanz graue, zinkähnliche Fällung.

Es giebt also dieses Reductionsmittel bei 1 : 10000, d. h. bei 0,5 mg Na_2WO_4 noch eine deutliche Färbung.

Versuch 19.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit Zinkfeile und einigen Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine stark blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz eine blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz eine schwachblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/100%iger „ „ 0,0005 g Substanz eine kaum bläuliche, schon mehr ins Graue neigende Fällung.

Es ist also diese Reaction bis zu einer Verdünnung von 1 : 5000 oder bis zu Mengen von 1 mg Na_2WO_4 hinab noch eben brauchbar.

Versuch 20.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit Cadmiummetall und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz einen schmutzigweissgelben, opalescirenden, später bläulichen Niederschlag.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz schwach weissgelbliche, später bläulich werdende Flocken.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz eine etwas bläuliche Färbung.
„ 1/100%iger „ „ 0,0005 g Subst. kaum merkliche Bläuung.
„ 1/200%iger „ „ 0,00025 g nichts mehr zu merken.

Es ist also diese Reaction noch brauchbar bei einer Verdünnung von 1 : 10000 oder zum Nachweis von 0,5 mg Substanz.

Versuch 21.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit Zinnfeile und einigen Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz einen weissen, opalescirenden, dann blau werdenden, flockigen Niederschlag.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g Substanz einen gelblichweissen, allmählig opalescirend werdenden, bläulichen Niederschlag.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g Substanz nichts mehr zu merken.

Man vermag also dieser Reaction nicht weniger als 5 mg Substanz nachzuweisen.

Versuch 22.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10%igen etc. Lösung mit einem Stanniolblättchen und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine blaue Färbung, dann Fällung, die sich an dem Stanniol in feinster Schicht absetzt.
„ 1/10%iger „ „ 0,005 g ebenso.
„ 1/50%iger „ „ 0,001 g ebenso.
„ 1/100%iger „ „ 0,0005 g ebenso.
„ 1/200%iger „ „ 0,00025 g ebenso, aber viel schwächer.
„ 1/400%iger „ „ 0,000125 g Subst. bedeutend abgeschwächt.
„ 1/800%iger „ „ 0,0000625 g Subst. eine Spur von Bläuung.
„ 1/1000%iger „ „ 0,00005 g Subst. nichts mehr zu merken.

Es ist also diese Reaction feiner als alle vorherigen; sie ist noch brauchbar bei Lösungen 1 : 80000; man vermag somit noch 0,0000625 g oder 0,0625 mg Na_2WO_4 mit Hülfe derselben nachzuweisen.

Auf diese Art der Erzeugung der Blaureaction durch Stanniol hat mich Prof. Brunner aufmerksam gemacht, ohne aber etwas über die Grenze der Brauchbarkeit dieser Methode mir angeben zu können. Sie ist entschieden die beste, welche zum Nachweis von Wolframsäure und ihrer Salze existirt.

Versuch 23.

Ich wiederhole den eben gemachten Versuch, wobei ich aber die Bläuung nicht abwarte, sondern die Flüssigkeit in weissen Porcellanschälchen verdampfe. Die Reaction erfolgt dabei in Form einer mehr weniger dicken Ablagerung an und um das Stanniolblättchen. Es geht aber diese Reaction jetzt viel weiter als ohne Abdampfen. Sie ist noch brauchbar

bei $^1/_{2000}$%iger Lösung oder 0,000025 g Substanz; ebenso noch
„ $^1/_{4000}$%iger „ „ 0,0000125 g, aber nicht mehr
„ $^1/_{5000}$%iger „ „ 0,00001 g Substanz.

Die Stanniolreaction mit dieser Modification ist also noch brauchbar bei einer Verdünnung von 1 : 500000, d. h. sie vermag 0,0125 mg der Substanz nachzuweisen.

Wenn ich die Resultate meiner Versuche in eine Tabelle zusammenbringe, sehe ich, dass mit Ausnahme von Barythydrat, Natriumamalgam, salzsaurem Triamidophenol und salzsaurer Hydrazin-paraoxybenzoësäure, die zu Reactionen auf Wolfram aus verschiedenen Ursachen nicht geeignet erscheinen, alle übrigen taugen, und zwar bis zu folgenden Grenzen:

Bis **50 mg** Substanz kann durch Phenylhydrazin,
„ **5 mg** „ „ „ Ferrocyankalium, Zinndichlorid ($SnCl_2$) und Zinnfeile,
„ **1 mg** „ „ „ Zinkfeile und xanthogensaures Kali,
„ **0,5 mg** „ „ „ Cyankalium, Zinkstaub und Cadmiummetall und
„ **0,0125 mg** „ „ „ Stanniol beim Verdampfen

nachgewiesen werden.

Ich wählte daher die modificirte Stanniolprobe zur Erzeugung der Wolframblaureaction, da sie die feinste ist, und ich kann damit sogar mit einer Wahrscheinlichkeit bis zu 0,01 mg quantitativ die Menge des Wolframs in einer Lösung berechnen. Gesetzt den Fall, ich habe 10 ccm einer auf die Menge der darin enthaltenen Wolframsäure zu untersuchenden Flüssigkeit, und ich finde mit der Stanniolprobe die Bläuung bei 1,0, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05, 0,025, 0,01, 0,005 ccm der Flüssigkeit, und bei 0,004 ccm soll die Reaction nicht mehr stattfinden. Ich finde also, dass 0,005 ccm der ganzen Flüssigkeit oder der 0,0005. Theil derselben gerade die minimalste Menge der Substanz enthält, die wir empirisch als Grenze der Stanniolreaction aufgesucht haben, d. h. 0,01 mg der Substanz. Wenn wir die Menge der ganzen in den 10 ccm enthaltenen WO_3-Substanz mit x bezeichnen, sind wir berechtigt, folgende Gleichung aufzustellen:

$$0{,}0005\ x = 0{,}01 \text{ mg, oder}$$
$$x = 0{,}01 : 0{,}0005 = 100 : 5 = 20 \text{ mg.}$$

Also in den 10 ccm Flüssigkeit sind annähernd 20 mg WO_3 enthalten. Der Fehler, den wir hier gemacht haben können, kann höchstens $0{,}009 \times 10$ oder 0,09 mg betragen, da der grösste Fehler, den wir bei einer Bestimmung machen, 0,01 mg nicht übersteigen kann. Praktische Belege dafür liefern die unten folgenden Bestimmungen bei den Zerstörungsversuchen.

Nachdem ich somit eine bequeme Reaction zum Nachweis von 0,01 mg Substanz und eine mit Hülfe derselben ausführbare quantitative Bestimmungsmethode gefunden hatte, stellte ich mir zur Aufgabe, die Substanz in verschiedenen Excreten und Organbestandtheilen aufzusuchen und zu dem Zweck eine allgemein brauchbare Methode auszubilden.

Zu dem Zweck habe ich mich anfangs in der Zerstörung von Excreten nnd Organtheilen eingeübt, und zwar nach der Methode von Fresenius und Babo, die kurz geschildert in folgenden Manipulationen besteht: Soll z. B. Urin auf einen etwaigen Gehalt an Metallgift geprüft werden, so wird eine Quantität desselben auf dem Dampfbade erwärmt, dann HCl bis zur stark sauren Reaction (gewöhnlich ana der trocken gedachten Substanz) zugesetzt und schliesslich $KClO_3$ anfangs 1,0 g pro 30 ccm Flüssigkeit, dann je nach Bedürfniss noch zu 1,0 oder 2,0 g hinzugefügt, bis die organischen Substanzen möglichst zerstört sind. Das Ende der Zerstörung erkennt man an der fast farblos oder schwach weingelb gewordenen Flüssigkeit, die auch nach längerer Zeit nicht wieder dunkler wird; im Falle des Nachdunkelns ist noch $KClO_3$ zuzusetzen, bis die helle Farbe bleibend wird. Man hat nun das Ganze noch so lange auf dem Dampfbade stehen zu lassen, bis alles $KClO_3$ zersetzt und kein freies Chlor in der Flüssigkeit mehr enthalten ist. Wenn wir mit Organtheilen zu thun haben, müssen wir zunächst die Theile gut zerstückeln, zerhacken, zerstossen u. dergl., damit der zerstörenden Wirkung des Chlors eine grössere Oberfläche geboten wird. Einer meiner Mitarbeiter im Laboratorium, Herr Damaskin, hat gefunden, dass das Eisen der Organe nach dieser Methode nicht vollkommen aus seinen organischen Verbindungen frei gemacht wird; für das Wolfram jedoch muss ich eine völlige Zerstörung seiner organischen Bindungen durch die Chlormethode behaupten, und zwar wird es quantitativ in Wolframsäure übergeführt.

Um zu bestimmen, ob nicht die Stanniolreaction durch zerstörte organische Massen wie Harn vorgetäuscht werden kann und somit den Werth der Woframblaureaction vermindert, mache ich den

Versuch 24.

Es wird eine Porcellanschale mit einer geringen Menge normalem Katzenharn aufs Wasserbad gestellt und die Zerstörung nach den eben angegebenen Regeln vollführt. Es wird dann die zerstörte Flüssigkeit filtrirt, in einen Theil derselben ein Stanniolblättchen hineingelegt, mit HCl angesäuert und verdampft. Es zeigt sich keine Farbenreaction oder irgend etwas, was die Wolframblaureaction beeinträchtigen könnte.

Um ferner zu bestimmen, wo nach der Zerstörung des Harns

die WO_3 zu suchen ist, in der Flüssigkeit oder in dem Niederschlag, wird folgender Versuch gemacht.

Versuch 25.

Es werden 40 ccm Katzenharn mit 20 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung und zugleich eine ebensolche Menge von 40 ccm Harn ohne Zusatz von Na_2WO_4 zerstört und nach Vollendung der Zerstörung beide filtrirt. Zum Filtrat der metallfreien Probe werden jetzt auch 20 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung zugesetzt und dann an je 10 ccm beider zur gleichen Menge, nämlich zu 50 ccm, mit Wasser gebrachten Filtratflüssigkeiten die Stanniolreaction auf Wolfram gemacht. Die nach der Zerstörung mit Wolfram versehene Probe zeigt die Reaction sogleich, die erste aber lässt keine Spur von Bläuung erkennen. Desshalb schliessen wir, dass das vor der Zerstörung zugefügte Wolfram in dem Filtrat der zerstörten Massen nicht zu finden ist. Die Gegenprobe bietet der

Versuch 26.

Zur Controle werden 300 ccm Harn mit 100 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung versetzt und der sich dabei etwas grünlichtrübe färbende Harn zerstört. Die genaue Beobachtung des Zerstörungsvorganges ergiebt, dass anfangs sich ein brauner Niederschlag (wahrscheinlich das braune Oxyd WO_4) durch die Reductionswirkung des Harns auf das Wolframat bildet, der nach Zusatz von $KClO_3$ und HCl (Chlorentwicklung) schwindet und als gelbe pulverförmige WO_3 oxydirt und gefällt wird. Es wird nach der Zerstörung anfangs ein Theil des klaren entchlorten sauren Filtrats auf Wolfram untersucht; ja es wird das ganze Filtrat bis auf etwa 10 ccm eingedampft, und es ist doch keine Spur von Wolfram zu entdecken. Nun wird der ausgewaschene Niederschlag vom Filter genommen, in 40 ccm wässeriger Kalilauge aufgelöst und davon 10 ccm zur Probe genommen; die Blaufärbung tritt sogleich nach Zusatz von HCl und eines Stanniolblättchens auf. Es ist somit bewiesen, dass das Wolfram nach der Zerstörung nur im Niederschlag zu suchen ist, was eigentlich a priori zu erwarten war, da ja nur die organischen Theile zerstört, die unorganischen aber hoch oxydirt und je nach ihrer Löslichkeit entweder in der Flüssigkeit aufgelöst oder ausgefällt werden. Da nun aber die WO_3 in saurer Lösung unlöslich ist, muss sie im Niederschlag erscheinen. Zum Nachweis ist dies sehr angenehm, weil die Hauptmenge der Salze, welche sonst noch vorhanden sind und unsere Blaureaction beeinträchtigen könnten, ins Filtrat gehen und somit eliminirt werden.

Versuch 27.

Es werden 37 g trockener Thierkoth mit 37 g HCl und 40 mg WO_3 (als Na_2WO_4-Lösung) versetzt, bis zu 300 ccm mit Wasser verdünnt, 10 g $KClO_2$ zugefügt und dann zerstört. Im Laufe der Zerstörung werden noch 3 Mal je 2 g $KClO_3$ zugesetzt, weil die Flüssigkeit sich immer wieder dunkel färbt.

Nach der Vollendung der Zerstörung wird filtrirt, das klare Filtrat (180 ccm) auf Wolfram in 3 Portionen zu je 25 ccm untersucht, aber selbst beim Verdampfen lässt sich keine Spur von Wolfram entdecken. Der schmutzigweisse Niederschlag wird in Na_2CO_3 aufgelöst, filtrirt, mit Wasser verdünnt und dann auf Wolfram untersucht. Es lässt sich dasselbe selbst in den kleinsten Theilen der Niederschlagsauflösung nachweisen. Also ist auch bei Zerstörung von Koth das ganze Wolfram in dem Niederschlag zu suchen.

Versuch 28.

Es werden 10 ccm Ochsenblut mit 50 ccm Wasser verdünnt, dazu 10 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung zugesetzt und dann zerstört.

Ebenso viel Blut wird ohne Metallgift zu gleicher Zeit zerstört. Nach der Zerstörung und Entchlorirung werden beide Proben filtrirt und das saure Filtrat der metallfreien Probe mit HCl und Stanniol versetzt. Es erfolgt eine weisse flockige Fällung, aber keine Spur von Bläuung. Nun wird das saure Filtrat der mit Gift versetzten Probe mit HCl und Stanniol versetzt; es erfolgt weder die Blaureaction noch eine Trübung; die Flüssigkeit bleibt vielmehr ganz klar.

Der braune Filterrückstand der mit Gift versetzten Probe wird alkalisch (in 25 ccm wässeriger Kalilauge) gelöst, erwärmt, filtrirt und dann eine geringe Menge desselben mit HCl und Stanniol versetzt; es bildet sich eine flockige, bräunlich opalescirende Färbung mit einer blauen Fällung am Stanniol selbst. Daraus schliessen wir, dass das Gift bei der Zerstörung mit irgend welchen Zerstörungsproducten des Blutes aus der Lösung ausgefallen und im Niederschlag zu suchen ist.

Nachdem ich diesen Theil der Aufgabe in dem Sinne gelöst hatte, dass das Wolfram ausschliesslich im Niederschlag der zerstörten Excrete und Organtheile zu suchen ist, habe ich mich bemüht, zu bestimmen, ob ich unter diesen Bedingungen auch ungestört die empirisch festgestellte Grenze der Stanniolreaction erreichen kann.

Versuch 29.

Es werden 300 ccm Harn mit 10 mg WO_3 (1 ccm einer 1%igen Lösung) versetzt und zerstört. Es gelingt, die Menge qualitativ in dem aufgelösten Niederschlag nachzuweisen. Es liess sich nun wahrscheinlich machen, dass bei den Manipulationen nicht über 0,25 mg verloren geht (an den Glaswänden, am Filter und dergl.); also schliesse ich, dass im zerstörten Harn 9,75 mg WO_3 sich durch die Stanniolprobe sicher nachweisen lassen.

Nun werden 300 ccm Harn mit 5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,5%igen Lösung) versetzt und zerstört. Es gelingt, die Menge qualitativ in dem aufgelösten Niederschlage nachzuweisen. Also vermag die Probe auch 4,75 mg WO_3 nach der Zerstörung des Harns nachzuweisen.

Es werden 300 ccm Harn mit 2,5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,25%igen Lösung) versetzt und zerstört. Auch hier gelingt es, das Wolfram

im aufgelösten Niederschlage zu entdecken. Es können also unter gleichen Bedingungen wie vorhin auch 2,25 mg WO_3 durch die Stanniolprobe noch nachgewiesen werden.

Es werden 300 ccm Harn mit 1,25 mg WO_3 (1 ccm einer 0,125%igen Lösung) versetzt und zerstört. Hier erfolgt die Reaction auch. Also kann auch 1 mg WO_3 unter gleichen Bedingungen nachgewiesen werden.

Es werden 300 ccm Harn mit 0,5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,05%igen Lösung) versetzt und zerstört. Auch hier gelingt die Reaction. Es werden somit auch 0,25 mg WO_3 noch ebenso nachgewiesen.

Qualitativ ist unser Verfahren also bei über 0,25 mg WO_3 in 300 ccm Harn entschieden zum Nachweis verwendbar.

Versuch 30.

Es werden 300 ccm Harn mit 0,2 mg WO_3 (1 ccm einer 0,02%igen Lösung) versetzt und zerstört. Unsere Reaction gelingt nicht mehr, was auch verständlich ist, wenn wir berücksichtigen, dass bei den Manipulationen 0,25 mg verloren gehen können. Viel grösser ist der Fehler, wie aus Versuch 29 hervorgeht, aber auch nicht. Dies ermuthigte mich zu einer quantitativen Verwerthung der Stanniolmethode.

Es werden 500 ccm Harn mit 5 mg WO_3 (d. h. mit 1 ccm einer 0,5%igen Lösung) versetzt und zerstört. Der Niederschlag wird in 3 ccm Lauge aufgelöst und mit Wasser auf 10 ccm gebracht. Davon wird 1 ccm, d. h. der 10. Theil, genommen und auf Wolfram untersucht. Die Reaction gelingt; ebenso gelingt sie bei 0,5 ccm, 0,25 ccm, 0,1 ccm, 0,05 ccm und 0,025 ccm; sie lässt erst bei 0,02 ccm im Stich. Es bildet somit der 0,025 : 10 oder 0,0025., d. h. der 400. Theil der ganzen Lösung ($^1/_{400}$) die Minimalgrenze der Nachweisbarkeit. Ich berechne also unter Zugrundelegung der in Versuch 23 gefundenen minimalsten noch nachweisbaren Menge von 0,01 mg

$$\frac{1}{400}\,x = 0{,}01\text{ mg, d. h. } x = 0{,}01\text{ mg} \times 400 = 4\text{ mg.}$$

Von 5 vorhandenen Milligrammen der WO_3 sind somit 4 wieder gefunden. Der Fehler beträgt also 1 mg = 20%. Wenn wir aber berücksichtigen, dass nach Versuch 29 bei den Manipulationen 0,25 mg verloren gegangen sein können, dass ferner der Wahrscheinlichkeitsfehler 0,09 mg betragen kann, so reducirt sich unser Fehler auf 0,66 mg, d. h. von 20% auf 13%. Und diese würden wir auch herausbekommen können, wenn wir die Grenzen $^1/_{400}$ und $^1/_{500}$ enger zusammenziehen wollten.

Dem Versuch 30 analog wurden auch mit Koth und Blut Zerstörungen und Bestimmungen angestellt, die im Allgemeinen dasselbe Resultat ergaben. Jedenfalls war auch hier der Fehler nicht grösser.

Zum Schlusse machte ich noch zwei Versuche zur Controle der Methode, einen mit den stark bindegewebigen Nieren einer alten Katze und den anderen mit einem ganzen Frosch.

Versuch 31.

Es werden zwei Katzennieren von 12,0 g Gewicht mit 6,0 g HCl versetzt, dazu Wasser bis 300 ccm zugesetzt, 1,0 g $KClO_3$ hinzugefügt und zerstört, nachdem zum Gemenge 60 mg WO_3 (als Na_2WO_4-Lösung) zugefügt worden waren. Das klare Filtrat der zerstörten Nieren lässt keine Spur Wolfram entdecken. Der weisse, feinflockige, käsige Filterrückstand wird in Soda aufgelöst, mit Wasser verdünnt und filtrirt. Wir bekommen 160 ccm einer neutralen Lösung, die noch bis 800 ccm mit Wasser versetzt wird. Davon wird anfangs 1 ccm auf Wolfram untersucht. Die Reaction erfolgt sofort und nicht nur bei 1 ccm, sondern auch bei 0,5, 0,25, 0,2, 0,15 ccm der Lösung, bei 0,1 ccm derselben ist aber schon keine Bläuung mehr wahrzunehmen.

Wenn wir nun die Menge berechnen, sehen wir, dass unsere Reactionsgrenze bei dem

$$\frac{15}{100 \,.\, 800} \text{ oder } \frac{3}{16000} \text{ Theil}$$

der ganzen Menge sich befindet. Es ist also:

$$\frac{1}{16000} x = 0{,}01 \text{ mg}; \; x = \frac{0{,}01 \,.\, 16000}{3} = \frac{160}{3} = 53{,}333\ldots \text{ mg}.$$

Wenn wir den Verlust von 0,25 und den Wahrscheinlichkeitsfehler $0{,}009 \times 800 = 7{,}2$ hinzurechnen, bekommen wir:

$$53{,}33\ldots + 0{,}25 + 7{,}2 = 60{,}78 \text{ mg},$$

also fast genau die richtige Zahl, die dadurch grösser erscheint, weil der Wahrscheinlichkeitsfehler in diesem Falle weniger als das Maximum beträgt.

Versuch 32.

Es wird einem Frosch von 88,0 g Gewicht 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung um 10 Uhr und noch 1 ccm derselben Lösung um 3 Uhr subcutan eingespritzt, d. h. im Ganzen 200 mg. Um 5 Uhr wird der Frosch getödtet, in kleinste Stückchen zerhackt und in einem Kolben zur Zerstörung auf das Dampfbad gestellt, nachdem 4,0 g HCl, dann H_2O bis 360 ccm und 10,0 $KClO_3$ zugefügt worden sind. Nach $2^1/_2$ Stunden ist die Zerstörung schon fast zu Ende. Den nächsten Morgen wird zur entchlorten Flüssigkeit H_2O zugesetzt und filtrirt. Wir bekommen 260,0 ccm Filtrat, das keine nachweisbare WO_3-Menge (wenigstens in 25 ccm) nachweisen lässt, und einen käsigweissen Filterrückstand, der in concentrirter Kalilauge sich vollständig auflöst. Es wird diese Lösung auf 800 ccm mit Wasser verdünnt und dann systematisch die Grenze der Stanniolreaction ermittelt. Es erfolgt die Reaction bei 1,0, 0,5, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{10}$, $^1/_{12}$, $^1/_{15}$, $^1/_{20}$ und $^1/_{24}$ ccm der Auflösung; bei $^1/_{28}$ ccm gelingt die Reaction nicht mehr. Wir haben also:

$$\frac{1}{24 \,.\, 800} x = 0{,}01 \text{ mg oder}$$

$$x = 0{,}01 \,.\, 800 \,.\, 24 = 8 \,.\, 24 = 192 \text{ mg}.$$

Die berechnete Menge differirt von der wirklichen um 8 mg; wenn wir aber noch 0,25 mg als möglichen Verlust und 7,2 als maximalen Wahrscheinlichkeitsfehler zurechnen, reducirt sich der Fehler auf 0,55 mg, ein unbedeutender Unterschied bei einer so grossen Menge.

Ich halte mich für berechtigt, aus meinen Versuchen zu schliessen, dass die von mir angewendete Zerstörungsmethode und Berechnung mir stets genügend sichere Resultate ergiebt, um behaupten zu können, dass in dem Organ, resp. Excret **nicht weniger** Substanz enthalten ist, als die berechnete Menge beträgt. Auch der Mehrgehalt kann nur innerhalb ziemlich enger Grenzen schwanken, und zwar nur um den Werth des maximalen Wahrscheinlichkeitsfehlers und um die bei den verschiedenen Manipulationen verloren gehende Menge die berechnete Menge übertreffen.

V. Protokolle der eigenen Thierversuche.

Bei jeder Untersuchung, die die toxischen Wirkungen irgend einer Substanz festzustellen bestrebt ist, müssen folgende Punkte berücksichtigt werden: es muss erstens die minimalste tödtliche Dosis bei einer acuten Vergiftung für verschiedene Gattungen der Warmblüter und Kaltblüter ermittelt werden. Diese Frage habe ich im Allgemeinen so zu lösen versucht, dass ich mit einer bestimmten Dosis eine acute Vergiftung mit letalem Ausgang erzeugt habe und dann eine Dosis versucht habe, die eine subacute Vergiftung verursacht. Nun habe ich das arithmetische Mittel aus diesen beiden Werthen gezogen und die erhaltene Zahl als Dosis zur nächsten Vergiftung benutzt. Immer das arithmetische Mittel berechnend zwischen der kleinsten Dosis, die eine acute letale Vergiftung erzeugt hat, und der grössten, die eine subacute verursachen könnte, habe ich diese zwei Zahlen so nahe an einander gebracht, dass ich endlich mit einer gewissen Annäherung behaupten konnte, dass hier die letale Dosis für eine acute Vergiftung aufhört und die Reihe der subacuten Vergiftungen eröffnet wird. Uebrigens bin ich zu diesem systematischen Verfahren erst nach meinen Versuchen an Kaltblütern gekommen, so dass die Versuche mit letzteren nicht in genannter Ordnung gemacht worden sind. Auch bei den Versuchen an den Warmblütern habe ich mir dann und wann erlaubt, von dem System abzuweichen, um die Zahl der zu vergiftenden Thiere zu vermindern.

Es ist zweitens von grosser Wichtigkeit, das Symptomenbild möglichst genau zu beobachten, und das der ganzen Gruppe Zukommende von dem für den speciellen Fall Charakteristischen zu unterscheiden und somit für die so mangelhafte Differentialdiagnostik der Vergiftungen einige Beiträge zu liefern. Ich gebe daher in meinen Versuchsprotokollen die Beschreibung der beobachteten Symptome; um mich aber nicht unnöthiger Weise zu wiederholen, beschreibe ich

bei ein und derselben Thiergattung nicht die sich wiederholenden Symptome, sondern nur die von den vorigen Fällen abweichenden.

Da drittens zur Ergründung des inneren Wesens der Vergiftung die pathologisch-anatomischen Veränderungen von der grössten Bedeutung sind, habe ich dieselben, so weit es ging, berücksichtigt und lasse in den Versuchsprotokollen eine Beschreibung der Sectionsbefunde folgen, wobei ich aber Wiederholungen vermeide.

Ferner gehören natürlich die Ausscheidung, resp. der Verbleib des Giftes im Organismus zu den wichtigsten Fragen, weshalb ich sie nicht in den Versuchsprotokollen, sondern in einem besonderen Kapitel abhandle. Ebenso sind die Fragen über die Resorbirbarkeit des Giftes, über seine localen und entfernten Wirkungen auf die Hautsensibilität, auf die Muskelerregbarkeit, aufs Herz, auf die peripheren Gefässcentra, auf den Blutdruck etc. entsprechender Weise berücksichtigt worden und die Versuchsprotokolle geben uns über die Resultate die nöthige Aufklärung.

A. Versuche an Kaltblütern.

1. Frösche.

Versuch 33.

Es wird je 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung 3 Exemplaren von Rana temporaria subcutan injicirt, von denen wir die erste, von 24,0 g Gewicht, männlichen Geschlechtes, mit A, die zweite, von 28,0 g, gleichfalls männlichen, mit B, und die dritte, weiblichen Geschlechtes, von 28,0 g Gewicht, mit C bezeichnen wollen.

20. IX.	11 h.	Injection.
	12 h.	A hält den Mund dauernd offen.
	1 h.	A, B und C etwas apathisch.
	3 h. 15 m.	Apathie gesteigert. A und C bleiben nach dem Umkehren bewegungslos auf dem Rücken liegen. Alle 3 entleeren reichliche Kothmengen. Bei A und B Reflexe abgeschwächt, bei C nicht mehr vorhanden, das Herz schlägt bei C nur 35 Mal in der Minute. Keine sichtbare Athmung. Bei Application des faradischen Stromes auf die Haut über dem Rückenmark zeigt sich C noch erregbar.
20. IX.	3 h. 50 m.	A liegt bewegungslos und fast ohne Reflexe auf dem Rücken; 38 Herzschläge in der Minute.
	4 h. 20 m.	Bei C kein Herzschlag äusserlich mehr wahrzunehmen. Das Herz wird blossgelegt; es lässt noch ganz deutlich die Schläge sehen und zählen. Die Lymphherzen schlagen ebenfalls regelmässig. Erregbarkeit vorhanden (faradischer Strom).
	5 h. 50 m.	C todt. Hohlvenen schlagen noch. A zeigt denselben Zustand wie C um 4 h. 20 m.
	6 h. 10 m.	Auch die Hohlvenen schlagen bei C nicht mehr. Faradische Erregbarkeit erhalten.
	7 h.	A in derselben Lage wie C um 6 h. 10 m.

21. IX. 9 h. B gleichfalls todt gefunden. Am Grunde des Tellers, wo B sich befand, blutig-schleimige Massen, desgleichen im Munde.

Section. B. Vorkammern des Herzens stark ausgedehnt, die Kammer contrahirt. C. Vorkammern stark ausgedehnt, die Kammer contrahirt.

Versuch 34.

Es wird je 1 ccm einer 5%igen Na_2WO_4-Lösung 3 männlichen Fröschen injicirt, von denen A 31,0 g, B 26,0 g und C auch 31,0 g wiegen.

20. IX. 10 h. 45 m. Injection.
11 h. 30 m. B zeigt Drang nach Erbrechen. A entleert Koth.
12 h. 15 m. C entleert Koth.
3 h. 15 m. B entleert Koth.
3 h. 30 m. B entleert wieder eine Menge Koth.
5 h. 15 m. A und C entleeren reichlich Koth.
7 h. B und C zeigen Drang nach Erbrechen und einen deutlich apathischen Zustand, bei A ist eine Trägheit der Bewegungen wahrzunehmen.
21. IX. 9 h. B und C todt. A behält die Rückenlage, Reflexe abgeschwächt.
9 h. 10 m. Starker Drang zum Erbrechen. Erbrechen einer gelblich-schaumigen Masse. Dabei lebhafte Bewegungen und ein deutliches Geräusch hörbar.
11 h. 20 m. A deutlich träge, apathisch.
12 h. Noch einmal Erbrechen.
12 h. 45 m. Reflexe stark herabgesetzt.
3 h. 30 m. Apathie deutlich gesteigert.
4 h. 20 m. Dauernde Rückenlage.
4 h. 30 m. Kein Herzschlag, selbst nicht beim Aufschneiden des Thorax wahrzunehmen. Lymphherzen schlagen noch.
4 h. 45 m. Reflexe geschwunden. Lymphherzen schlagen auch nicht mehr. Tod.

Section. A und B lassen in der Mundhöhle und im Rachen eine Menge Schleim wahrnehmen.

Versuch 35.

Es wird je 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung einem männlichen Frosch, A, von 21 g, und einem weiblichen, B, von 23 g, subcutan injicirt.

20. IX. 5 h. 45 m. Injection.
6 h. 15 m. Bei B Drang zum Erbrechen.
6 h. 15 m. Bei A und B stärkster Drang zum Erbrechen.
7 h. Der Drang zum Erbrechen hält noch immer an. Trägheit. Apathie.
9 h. A und B todt.

Section. Negativer Befund.

Versuch 36.

Es werden zum Versuch 3 Frösche benutzt, ein männlicher, B, von 28,0 g, ein weiblicher, A, von 30,0 g, und ein männlicher, C, von

32,0 g. A bekommt 1,25 ccm, B bekommt 1 ccm, C bekommt 1,5 ccm einer 2,5%igen Lösung.

21. IX.	12 h.	Injection.
	12 h. 45 m.	Bei B Kothentleerung.
	3 h. 15 m.	Bei B und C gleich starker Drang zum Erbrechen. Bei C gleich danach Erbrechen mit lautem Geräusch.
	4 h. 55 m.	Bei B gleichfalls Erbrechen.
	5 h. 15 m.	Bei A und B Reflexe herabgesetzt. Bei B wiederum Erbrechen.
	6 h.	B reagirt selbst auf stärkste Reize nicht. Sensibilität geschwunden. Herzschlag geschwunden. Dauernde Rückenlage. Lymphherzen schlagen.
	6 h. 15 m.	B todt. Lymphherzen schlagen nicht mehr. Reflexe geschwunden.
	7 h.	A und C noch normal, nur etwas apathisch und träge.
22. IX.	9 h.	A und C in Rückenlage verharrend. Herzschlag kaum sichtbar.
	10 h.	Lymphherzen allein schlagen noch.
	10 h. 15 m.	Beide todt.
	Section.	Negativer Befund.

Versuch 37.

Es wird einem kräftigen weiblichen Frosch von 73,0 g Gewicht 2,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung subcutan injicirt.

21. IX.	3 h.	Injection.
	4 h.	Apathie, dauernde Rückenlage. Schwacher, langsamer Herzschlag.
	4 h. 30 m.	Herzschlag nur beim Blosslegen wahrzunehmen. Lymphherzen schlagen noch.
	5 h.	Frosch todt.
	Section.	Negativer Befund.

Versuch 38.

Es wird 3 Fröschen subcutan 1,25%ige Lösung injicirt, und zwar bekommt A, ein männlicher Frosch von 54,0 g, 2 ccm, ein anderer, B, von 45,0 g, 1,67 ccm und ein weiblicher, C, von 60,0 g, 2,25 ccm.

23. IX.	10 h.	Injection. Während dieses Tages lassen sich keine Erscheinungen der Vergiftung wahrnehmen. Es wird mittelst eines dazu speciell eingerichteten Apparates Koth und Harn gesammelt.
24. IX.	10 h.	Ausgesprochene Apathie, Trägheit. Bei C Parese der Hinterbeine.
	7 h.	C ist todt. A und B apathisch.
25. IX.	9 h.	Bei B ist der Herzschlag kaum wahrnehmbar. Dauernde Rückenlage. Trägheit der Reflexe.
	5 h.	B ist todt. A in Rückenlage verharrend. Kaum sichtbarer Herzschlag. Träge Reflexe.
	7 h.	A ist todt.

Section. Bei C starke Injection der Darmzotten von dem Pylorus an bis fast an den Anus. Makroskopisch ist eine starke Röthung, mikroskopisch eine Hyperämie und Schwellung der Zotten zu constatiren.

Bei B ist dieselbe Darmzotteninjection und zugleich eine allgemeine Hyperämie der Unterleibsorgane wahrzunehmen.

Bei A ist derselbe Befund wie bei C.

Versuch 39.

3 Frösche, ein Weibchen von 75,0 g (A), ein Männchen von 56,0 g (B) und ein Weibchen von 52,0 g (C) bekommen 3 ccm, resp. 2,25 ccm und 2 ccm einer 1,875%igen Lösung subcutan.

27. IX.	12 h. 30 m.	Injection.
	6 h.	A ist todt, nachdem er vorher die in den vorigen Fällen geschilderten Symptome durchgemacht hat.
	7 h.	B hat sehr schwachen Herzschlag. Athemlos. Rückenlage. Reflexe herabgesetzt.
28. IX.	9 h.	B ganz reflexlos, todt.
	4 h.	C auch reflexlos, anästhetisch.
	4 h. 15 m.	Todt.

Section. Bei allen 3 Fröschen die Mundhöhle voll Schleim.

Versuch 40.

Es wird 3 Fröschen, einem Männchen, A, von 35,0 g, einem von 47,0 g, B, und einem dritten, C, von 52,0 g 1,33 ccm, 1,67 ccm und 2 ccm einer 1,875%igen Giftlösung subcutan injicirt.

2. X.	10 h.	Injection.
	1 h.	A todt, vorher alle typischen oben genannten Symptome.
	3 h. 40 m.	Bei B Apathie, geschwächte Reflexe, Trägheit.
	6 h.	Reflexe bei B und C fast geschwunden; anästhetisch.
	7 h.	Beide todt.

Section. Bei A Befund negativ, bei B und C starke Hyperämie der Unterleibsorgane.

Die Zusammenstellung der Resultate der Froschversuche und die Berechnung der Dosen pro Kilo folgen nach den Versuchen an Kaltblütern zur Besprechung.

2. Waldschnecken (Arion).

Versuch 41.

Es werden 3 Waldschnecken in eine Schale mit etwas 10%iger Na_2WO_4-Lösung gelegt, so dass die Flüssigkeit sie bis zur Hälfte ihres Körpers bedeckt. Sie scheiden nach etwa 5 Minuten eine Menge eines gelblich-weissen dickflüssigen Secrets ab, das sie schliesslich völlig umgiebt. Nach 1 Stunde sind sie schon bewegungslos, während 3 eben solche in gewöhnliches Wasser zur Controle gelegte Waldschnecken weder eine Schleimabsonderung zeigen, noch irgend etwas von ihrer Beweglichkeit einbüssen. Die vergifteten Schnecken erholen sich nicht, nachdem sie mit Wasser abgespült worden sind.

Versuch 42.

Statt in eine 10%ige werden weitere 3 Schnecken in eine 5%ige Giftlösung gelegt. Obwohl eine Schleimproduction erfolgt, büssen die Thierchen von ihrer Beweglichkeit nichts ein.

Versuch 43.

In einer 7,5%igen Lösung gehen weitere 3 Schnecken nach 3 Stunden nach einer ebenfalls starken Secretion zu Grunde.

Da ich die gelegentlich bei den Sectionen gefundenen Parasiten und Mikroorganismen auch der Wirkung des Giftes unterworfen habe, lasse ich diese Versuche hier im Anschluss an die Versuche mit den Kaltblütern folgen.

3. Ascaris nigro-venosa.

Versuch 44.

Es werden die in den Froschlungen oft vorkommenden Ascariden (Ascaris nigro-venosa) auf ihre Lebensfähigkeit in Brunnenwasser, physiologischer Kochsalzlösung und 10%iger Giftlösung geprüft. Anfangs bewegen sie sich lebhaft in allen drei Flüssigkeiten, nach einiger Zeit aber sind sie im Brunnenwasser schon weniger lebhaft. In Kochsalzlösung aus dem Brunnenwasser übertragen, beginnen sie sich wieder viel lebhafter zu bewegen, zu recken und zu winden, als ob die Kochsalzlösung auf sie einen Reiz ausübte. Aus dem Wasser in 10%ige Giftlösung übertragen, recken sie sich auch anfangs lebhaft, bleiben dann aber vollständig still, allmählig in der Beweglichkeit abnehmend und nach 15 Minuten bewegungslos verharrend. Dieser Zustand scheint aber kein Lähmungszustand zu sein, denn, selbst wenn ich sie erst nach 10 Minuten wieder in Kochsalzlösung übertrug, fingen sie an nach etwa 10—15 Minuten sich wieder zu winden und lebhaft zu werden. Diese Proben konnten mit Erfolg einige Mal ausgeführt werden, bis nach ungefähr 3 Stunden die Beweglichkeit auch in der Kochsalzlösung aufhört und die Thierchen in gewundener Lage erstarren. Nach 9—10 Stunden cessirt die Beweglichkeit auch der Ascariden, die von Anfang an in Kochsalzlösung gelegt worden sind.

Versuch 45.

Derselbe Versuch wird gemacht, aber mit einer 3,3%igen Giftlösung. Dieselben Befunde wie in Versuch 44, aber der Tod erfolgt erst nach 12 Stunden.

Versuch 46.

Derselbe Versuch wird mit einer 1%igen Giftlösung ausgeführt. Tod erst nach 17 Stunden.

4. Paramäcien.

Versuch 47.

Es werden die in der Ampulle des Frosches reichlich vorhandenen Paramäcien (Balantidium coli) in 10%ige Giftlösung gelegt und mikroskopisch beobachtet. Die Beweglichkeit dauert mehrere Stunden ebenso fort, als ob sie sich in einer physiologischen Kochsalzlösung befänden.

5. Darmwürmer.

Versuch 48.

Es werden die gelegentlich in einem Katzendarm gefundenen Ascariden (Ascaris mystax) und Tänien (Taenia cucumerina) in 3 Gläser 1. mit reiner physiologischer Kochsalzlösung, 2. mit einem Gemisch aus derselben mit 5%iger Giftlösung zu gleichen Theilen und 3. mit reiner 10%iger Giftlösung vertheilt. Die Temperatur wird stets zwischen 30° und 40° C. gehalten. Während die Tänien sowohl in der 5%igen als in der 10%igen Giftlösung nach 7 Stunden bewegungslos sind und es auch nach dem Herausnehmen bleiben, halten die Spulwürmer noch 10 Stunden länger sogar die 10%ige Giftlösung aus, um erst nach 20 Stunden bewegungslos zu werden. In der 5%igen bewegen sie sich noch nach 24 und in der Kochsalzlösung nach 2×24 Stunden. Dieser Versuch wurde einige Mal mit gleichem Erfolg ausgeführt.

Wenn man nun die bisher gesammelten Thatsachen kurz ausdrücken soll, kann man sagen, dass Wolfram auf lebendes Protoplasma wohl von einiger Wirkung ist, und dass demgemäss die Thiere, deren Protoplasma durch eine Chitinlage etc. wie bei den Spulwürmern geschützt ist, es viel länger und in viel stärkeren Giftlösungen auszuhalten vermögen. Im Allgemeinen aber kann man einer Lösung, die unter 5% des Giftes enthält, keine giftige Wirkung auf niedere Thiere mit Sicherheit zuschreiben. Das Uran ist in dieser Hinsicht also mindestens zehn Mal giftiger.

Was die Resultate meiner Versuche an Fröschen betrifft, so glaube ich berechtigt zu sein, pro Kilo die Dosen von **700—400 mg** Na_2WO_4 als letal zu bezeichnen, was auf WO_3 berechnet **560—340 mg** und auf reines Metallwolfram **450 — 270 mg** ausmacht. Das Wolfram ist für Frösche also eben so giftig wie das Uran, während für Würmer etc. eine auffallende Differenz zwischen beiden besteht. Der Tod erfolgt nach mässigen Dosen im Mittel nach 12—13 Stunden, ohne besonders ausgeprägte pathologische Veränderungen wahrnehmen zu lassen. Es waren die pathologischen Befunde nie constant: wenn der Tod schnell erfolgte, sah man nur Veränderungen in dem Zustande der Contraction der Herzabtheilungen im Vergleich mit dem gewöhnlichen Verhalten. Erfolgte aber der Tod nach 20 Stunden und darüber, so fand ich am Darmtractus Veränderungen, die auf einen stärkeren Blutzufluss hinwiesen und, da eine stärkere Verdauungsthätigkeit ausgeschlossen werden

konnte, eine Lähmung der peripheren Darmgefässe anzunehmen zwangen. Der einzige mehr oder weniger constante Befund war eine Menge Schleim, die man in der Mundhöhle und im Oesophagus der Thiere immer finden konnte, womit der starke Drang zum Erbrechen im Leben zusammenzubringen ist. Als constante Symptome während des Lebens sind Mattigkeit, Apathie, Drang zum Erbrechen, Kothentleerungen, Parese, dann Paralyse, endlich Herz- und Lymphherzenlähmung zu bezeichnen. Die Reflexe sind fast stets obwohl abgeschwächt, doch bis zum Tode erhalten. Man kann also sagen, dass grössere Dosen, die schnell den Tod herbeiführen, durch primäre centrale Herzlähmung den Tod hervorrufen, während bei kleineren Dosen Lähmung der motorischen Nervencentra und der Gefässcentra des Darmes dem Tode vorausgehen.

B. Versuche an Warmblütern.

1. Ratten.

Versuch 49.

Einer weissen männlichen Ratte von 80 g Gewicht werden 1,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung subcutan injicirt (also 150 mg oder 1875 mg pro Kilo).

21. IX. 3 h. 30 m. Injection.
4 h. 20 m. Unruhe. Wirft sich umher. Beginnende Nausea.
4 h. 25 m. Tod.
Section. Negativer Befund.

Versuch 50.

Einer weissen Ratte von 120 g Gewicht werden 120 mg Na_2WO_4, also 1000 mg pro Kilo, subcutan injicirt (1,2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung).

29. IX. 10 h. 45 m. Injection.
12 h. Starker Durchfall. Nausea.
3 h. Apathie. Trägheit. Reflexe abgeschwächt. Thränenfluss.
4 h. Bewegungen erschwert. Anästhesie. Appetitlosigkeit.
5 h. Dyspnöe. Herzschlag schwach, kaum zu fühlen.
5 h. 30 m. Tod.
Section wird nicht ausgeführt, da die Ratte chemisch untersucht wird.

Versuch 51.

Einer weissen Ratte von 150 g Gewicht wird 100 mg Na_2WO_4, also 666,67 mg pro Kilo, subcutan injicirt.

3. X. 10 h. Injection.
11 h. Nausea beginnt.
11 h. 30 m. Nausea gesteigert. Diarrhöe.
12 h. 15 m. Durchfall hat aufgehört. Nausea doch noch vorhanden.
3 h. 15 m. Nausea lässt nach. Appetitlosigkeit.
4 h. 30 m. Nausea geschwunden. Apathie, Trägheit.

3. X. 6 h. Starker Tremor. Liegt auf der Seite.
7 h. Tod.

Section. Pars pylorica des Magens stark hyperämisch und mit punkt- und strichförmigen Ecchymosen bedeckt. Dünn- und Dickdarm schwach hyperämisch. Mesenterialgefässe stark erweitert. Darminhalt schleimig-blutig. Sowohl die Mark- als die Rindensubstanz der Nieren stark hyperämisch. Die Leber von aussen und auf Durchschnitten von deutlich acinösem Bau und gleichfalls hyperämisch.

Versuch 52.

Einer weissen Ratte von 85 g Gewicht wird 1 ccm einer 5%igen Na_2WO_4-Lösung (also 50 mg oder 588,23 mg pro Kilo) subcutan injicirt.

4. X. 10 h. 45 m. Injection. Gleich danach grosse Unruhe. In 1/4 Stunde beginnt der apathische Zustand. Trägheit, sogar bei Reiz.
11 h. 15 m. Nausea, Brechversuche. Oefter Stuhlgang (3—4 Mal), anfangs dunkel und hart, dann heller und schleimig.
12 h. Nausea sehr stark. Augen fest geschlossen, öffnen sich nur bei Reiz; beim Oeffnen des Käfigs keine Fluchtversuche.
12 h. 15 m. 2 flüssige Stühle.
12 h. 30 m. Wieder Stuhlgang.
12 h. 35 m. Wieder Stuhlgang.
12 h. 55 m. Nausea scheint nachzulassen. Augen wieder geöffnet. Diarrhöe noch stärker.
3 h. 15 m. Nausea geschwunden, Durchfälle auch nicht mehr vorhanden. Augenspalten thränenvoll. Apathie. Die Ratte liegt kugelartig (igelähnlich) zusammengekauert da, reagirt sehr träge auf starke Reize. Macht keine Fluchtversuche und lässt sich anrühren.
4 h. 30 m. Schwäche der Hinterbeine. Appetitlosigkeit.
7 h. Status idem.
5. X. 7 h. Ratte todt.

Section nicht ausgeführt.

Versuch 53.

Einer weissen Ratte von 80 g Gewicht werden 80 mg Na_2WO_4, also 500 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

5. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea beginnt.
11 h. Dyspnöeähnlicher Zustand. Appetitlosigkeit. Durchfall
3 h. 15 m. Status idem.
6. X. 9 h. 30 m. Da die Ratte sich scheinbar erholt hat, wird ihr nochmals 80 mg einverleibt. Nausea beginnt schon nach 10—15 Minuten. Dyspnöeähnlicher Zustand. Apathie. Appetitlosigkeit. Der Zustand steigert sich in demselben Sinne bis 12 h. Die Ratte ist ganz erschöpft, liegt bewegungslos auf einer Seite.
1 h. Dyspnöe. Herzschlag arrhythmisch.
3 h. Der Thorax wird eröffnet: das Herz schlägt äusserst schwach, unregelmässig; es ist überhaupt keine rechte

Systole wahrzunehmen. Dann und wann setzen die Herzschläge aus.

6. X. 3 h. 5 m. Tod.

Section. Die Marksubstanz der Nieren hyperämisch.

Versuch 54.

Das arithmetische Mittel aus den Dosen vom Versuch 52 und 53 ergiebt als nächste Probedosis etwa 540 mg pro Kilo. Daher werden einer weissen Ratte von 100 g Gewicht 54 mg Na_2WO_4 einverleibt, d. h. 3 ccm einer 1,8%igen Lösung.

6. X. 4 h. Injection. Alle Symptome wie in Versuch 52.

7. X. 11 h. 30 m. Tod.

Section. Marksubstanz der Nieren hyperämisch.

Versuch 55.

Als nächste Dosis ergiebt sich 533,33 mg pro Kilo; daher bekommt eine weisse Ratte von 75 g Gewicht 40 mg Na_2WO_4, d. h. 2 ccm einer 2%igen Lösung.

7. X. 12 h. 30 m. Injection. Alle Symptome wie im vorigen Versuch, aber Erholung. Tod erst nach nochmaliger Injection von 40 mg Na_2WO_4 nach 26,5 Stunden.

Section. Negativer Befund.

Versuch 56.

Eine weisse Ratte von 225 g Gewicht wird mit 75 mg Na_2WO_4, d. h. 333,33 mg pro Kilo, vergiftet.

8. X. 4 h. Injection. Nachdem die Ratte alle Symptome durchgemacht hat und den nächsten Tag elend und appetitlos zusammengekauert dagelegen hat, erscheint sie den

10. X. 9 h. völlig erholt. Sie bekommt daher noch eine Injection von 75 mg. Nach einer dauernden Nausea und einem starken Durchfall erfolgt um

7 h. Abends der Tod unter Krämpfen.

Section. Marksubstanz der Nieren hyperämisch. Darminhalt blutig. Hyperämie des Magendarmcanals.

Versuch 57.

Eine weisse Ratte von 100 g Gewicht wird mit 25 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 2,5%igen Lösung), also mit 250 mg pro Kilo, vergiftet.

11. X. 9 h. 15 m. Injection.

9 h. 45 m. Nausea. Apathie. Dyspnöe.

3 h. Ratte erholt sich, ist aber immer noch etwas apathisch, appetitlos. Derselbe Zustand dauert den ganzen nächsten Tag fort, und erst am 3. Tage erholt sich die Ratte vollständig.

14. X. 9 h. Die Injection wird wiederholt. In $^1/_2$ Stunde stellen sich die gewöhnlichen Symptome in der gewöhnlichen Reihenfolge ein.

15. X. 10 h. Die Injection wird zum 3. Mal gemacht. In ½ Stunde beginnt die Wirkung, und um
7 h. liegt das Thier auf der Seite.
16. X. 12 h. Liegt fast athemlos. Herzschlag sehr schwach. Sensibilität herabgesetzt. Augen geschlossen. Extremitäten gelähmt.
5 h. Tod.

Section. Intensive Hyperämie des Magens bis zum Pylorus, dann, den Zwölffingerdarm und einen Theil des Dünndarms überspringend, im übrigen Dünndarm bis zum Blinddarm; im Dickdarm eine unbeträchtliche Hyperämie. In der Darmwand deutliche punkt- und streifenförmige Hämorrhagien und Thromben. Magen- und Darminhalt stark blutig. Beide Nieren tiefdunkelroth. Kapsel leicht abziehbar. Die Rinde von derselben dunklen Farbe wie das Nierenmark. Die Vasa fornicis stark erweitert.

Bei mikroskopischer Betrachtung ist die Mucosa des Darmes stark von Hämorrhagien durchsetzt. Alle Gefässe, die Darmcapillaren nicht ausgenommen, sind erweitert und mit Blut gefüllt, einige sind zerrissen und man sieht in der Umgebung beträchtliche Blutergüsse. Sogar die centralen Zottenwandgefässe sind stark ausgedehnt und mit Blut erfüllt. Die Mucosa ist theils mit Blut, theils mit dichtem Fibrinnetz bedeckt, welches sich an einigen Stellen tief in die Submucosa hinein fortpflanzt. An einigen Stellen fehlt die Mucosa, und die Submucosa ist dort gerade sehr stark zellig infiltrirt, so dass sie auf das Dreifache ihrer gewöhnlichen Dicke gekommen ist. Auf Grund aller dieser Veränderungen kann hier die Diagnose einer ruhrartigen Enteritis gestellt werden. Die Nieren lassen ausser einer geringen parenchymatösen Trübung in den gewundenen Canälchen nur noch eine sehr starke Gefässerweiterung und zahlreiche Capillarhämorrhagien wahrnehmen.

Versuch 58.

Eine weisse Ratte von 155 g wird mit 31 mg Na_2WO_4, d. h. mit 200 mg pro Kilo, vergiftet.

17. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. 45 m. Nausea, Durchfall etc. wie im vorigen Versuch.
18. X. 9 h. Noch eine Injection von 31 mg. Dieselben Erscheinungen wie nach der ersten Injection.
19. X. 9 h. Dritte Injection. Dieselben Symptome, aber ohne Durchfall, dauern bis zum Tode, welcher um
7 h. erfolgt.

Section. Nierenmarksubstanz strichförmig injicirt. Die mikroskopische Beobachtung lässt dieselben Veränderungen wie im Versuch 57 wahrnehmen. Nur sind hier die Hämorrhagien nicht so zahlreich.

Versuch 59.

Eine weisse Ratte von 120 g wird mit 18 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 1,8%igen Lösung), d. h. mit 150 mg pro Kilo, subcutan vergiftet.

20. X. 9 h. Injection. Gewöhnliche Symptome. Erholung.
21. X. 9 h. Noch eine eben solche Injection. Wieder Erholung.
So werden noch fünf Mal Injectionen gemacht, und die Ratte erholt sich, nachdem sie obwohl im geringeren Grade alle Symptome durchmacht. Jedesmal aber wird sie immer schwächer
29. X. und erliegt endlich der Erschöpfung nach der 8. Injection.

Section wegen Fäulniss nicht ausgeführt.

Versuch 60.

Eine weisse Ratte von 95 g wird mit 12 mg Na_2WO_4 (oder 125 mg pro Kilo) vergiftet.

27. X. 5 h. Injection. Da das Thier im Laufe von 4 Tagen 8 Injectionen aushält und dieser enormen Dosis nicht unterliegt, kann diese Dosis als Grenze der subcutanen Vergiftung angesehen werden und als Anfang der Dosen für chronische Vergiftungen gelten.

Wir sehen somit, dass als die kleinste Dosis, die noch eine acute Vergiftung mit einem tödtlichen Ausgang hervorrufen kann, **540 mg** Na_2WO_4 pro Kilo Ratte zu bezeichnen ist, was auf WO_3 reducirt **424 mg**, und auf Wolframmetall berechnet **338 mg** ausmacht. Bei mässigen Dosen erfolgt der Tod im Mittel nach 6—10 Stunden, bei grösseren Dosen aber zuweilen nach 1 Stunde. Bei letzteren Dosen erfolgt der Tod durch „centrale Lähmung", ohne merkliche anatomische Veränderungen hervorzubringen. Bei längerer Dauer der Vergiftung prägen sich einige Symptome aus, die regelmässig und in einer regelmässigen Reihenfolge aufeinander folgen. So haben wir immer die Nausea in einer halben bis einer ganzen Stunde mit allen ihren Nervensymptomen, dann die Darmsymptome (Durchfall, Diarrhöe), die aber nach einiger Zeit schwinden, um einer Dyspnöe oder noch vorher einer Reihe von Nervensymptomen Platz zu machen. So sehen wir Apathie, Anästhesie, Trägheit, schwache Reflexe, Paresen und endlich Paralysen auftreten. Dem entsprechend sehen wir bei den hyperacuten Vergiftungen negative Sectionsbefunde, bei den länger dauernden aber exquisite Gastroënteritis, oft von dysenterischem Charakter, eine Hyperämie der Unterleibsorgane, Nieren, und zahlreiche Hämorrhagien sowohl im Darm- als im Nierengefässgebiet. Dies alles scheint mir eine Bestätigung des bei den Froschversuchen Wahrgenommenen zu sein.

2. Kaninchen.

Versuch 61.

Einem Kaninchen von 1300 g werden 130 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo, einverleibt.

2. X. 3 h. 30 m. Injection. $^1/_2$ Stunde bleibt das Thier ganz normal, dann folgt plötzlicher unaufhörlicher Durchfall und Harnlassen, ferner heftigste Krämpfe, Tetanus, Opisthotonus. Endlich Tod um 4 h. 40 m.

Section. Intestinalmucosa von Anfang bis zu Ende stark hyperämisch, an der Magen- und Dünndarmschleimhaut zahllose, an der Dickdarmmucosa einzelne zerstreute punktförmige Ecchymosen.

Versuch 62.

Einem Kaninchen von 1600 g werden 105 mg Na_2WO_4, also 65 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

3. X. 11 h. 30 m. Injection.
12 h. 15 m. Appetitlosigkeit. Kothentleerung.
1 h. Durchfall. Dyspnöeähnlicher Zustand.
3 h. Erholung. Bis 6 h. vollständig erholt.
4. X. 9 h. Noch eine Injection. Eine schwache Nausea. Durchfall. Appetitlosigkeit. Ziemlich rasche Erholung.
5. X. 9 h. Eine 3. Injection. Es folgt Apathie, Appetitlosigkeit, sparsame Harnsecretion. Der Harn saturirt, dunkel, trübe. Um
10 h. 30 m. Dyspnöe. Leichte Krämpfe. Temperatur 34,8° im Rectum gemessen.
10 h. 50 m. Starke Krämpfe. Opisthotonus, ein gellender Schrei und um
11 h. Tod.

Section. In den Pleurahöhlen Exsudatflüssigkeit von klarer gelblicher Farbe. Die rechte Lunge fast durchweg luftleer, hepatisirt, von braunrother Farbe, nur im unteren Lappen einige hellere, lufthaltige Stellen. Die Leber von auffallend blasser gelber Farbe, einer Fettleber ähnlich aussehend. An Schnitten sieht man den acinösen Bau gar nicht. An der Oberfläche der Nieren die Venae stellatae deutlich ausgeprägt. Die Marksubstanz und die Vasa fornicis mehr injicirt als sonst. In der Blase nur 7 ccm eines frischen, klaren, hellen Harns.

Die mikroskopische Untersuchung der Lunge ergiebt eine exquisite lobäre fibröse Pneumonie und ausgedehnte Lungenhämorrhagien. Die Leber erweist sich als fettig degenerirt, aber zugleich auch fettig infiltrirt. In der Niere ist eine schwache, aber deutlich ausgeprägte parenchymatöse Nephritis zu constatiren; ausserdem sehen wir hier, wie in der Rattenniere, immense Hämorrhagien aus grösseren und kleineren Nierengefässen, die sehr stark ausgedehnt und mit Blut strotzend gefüllt sind.

Versuch 63.

Einem Kaninchen von 2000 g werden 175 mg Na_2WO_4, also 87,5 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

5. X. 11 h. 30 m. Injection.
12 h. 15 m. Flüssiger Stuhl.
1 h. Mehrere Stühle. Durchfall. Nausea. Dyspnöeähnlicher Zustand.
3 h. 30 m. Parese der Hinterbeine. Das Kaninchen liegt bewegungslos auf der linken Seite.
3 h. 45 m. Lähmung der Hinterbeine. Reagirt auf Reize gar nicht. Athmung = 120, Puls = 138 in der Minute, Rectaltemperatur = 35,8°.
4 h. Leichte Krämpfe. Opisthotonus.
4 h. 15 m. Tod.

Section. Marksubstanz der Nieren stark hyperämisch. Magenschleimhaut stark hyperämisch, theils des Epithels entblösst, mit kleineren und grösseren Blutextravasaten bedeckt.

Versuch 64.

Einem Kaninchen von 1700 g werden 140 mg Na_2WO_4, also ungefähr 82 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

6. X. 9 h. 35 m. Injection.

6. X. 11 h. Durchfall.
11 h. 30 m. Parese der Hinterbeine. Dyspnöe. Nausea.
1 h. Status idem.
3 h. Starker Durchfall.
7 h. Durchfall dauert fort.
7. X. 7 h. Todt gefunden.

Section. Mark- und Rindensubstanz der Nieren stark hyperämisch. Magenmucosa theils mit Excoriationen, theils mit kleineren und grösseren Extravasaten versehen. Auch das dem Pylorus angrenzende Duodenumstück ist stark hyperämisch und mit Extravasaten bedeckt.

Versuch 65.

Als Mittel aus den Versuchen 62 und 64 ergiebt sich die Dose 78,5 mg pro Kilo, weshalb einem Kaninchen von 1500 g Gewicht 120 mg Na_2WO_4 (also 2,25 mg mehr) subcutan einverleibt werden.

7. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea, Durchfall.
10 h. 15 m. Häufige copiöse flüssige Stühle.
10 h. 45 m. Krämpfe, Opisthotonus.
10 h. 55 m. Tod.

Section. Nierenmarksubstanz beider Nieren stark hyperämisch. Magenmucosa des Epithels beraubt und mit Blutextravasaten bedeckt.

Versuch 66.

Einem Kaninchen von 1500 g werden 112,5 mg Na_2WO_4, also 75 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

7. X. 4 h. Injection.
4 h. 30 m. Nausea. Durchfall.
5 h. Mattigkeit. Seitenlage.
5 h. 45 m. Krämpfe, Opisthotonus und Tod.

Section. Mark- und Rindensubstanz beider Nieren stark injicirt. Magenmucosa hyperämisch, an mehreren Stellen punkt- und strichförmige, den Gefässbahnen entlang verlaufende Ecchymosen.

Versuch 67.

Als Mittel aus den Versuchen 62 und 66 werden einem Kaninchen von 1500 g Gewicht 70 mg pro Kilo, d. h. im Ganzen 105 mg subcutan einverleibt.

15. X. 11 h. Injection.
11 h. 50 m. Nausea.
12 h. 20 m. Durchfall.
1 h. Mattigkeit. Krämpfe. Opisthotonus.
1 h. 30 m. Tod.

Section. An den Nieren und an der Magenschleimhaut die gewöhnlichen Befunde.

Versuch 68.

Es werden einem Kaninchen von 2300 g Gewicht 115 mg Na_2WO_4, also 50 mg pro Kilo, subcutan einverleibt, und zwar 3 Mal.

19. X. 4 h. 1. Injection von 115 mg. In 1 Stunde Durchfall. Bis zum Abend Erholung.
20. X. 9 h. Eine 2. Injection von gleicher Stärke. Wieder Durchfall, Appetitlosigkeit, dann Erholung.
22. X. 10 h. Eine 3. solche Injection. Durchfall. Nausea.
11 h. 30 m. Krämpfe, Opisthotonus.
11 h. 45 m. Tod.
Section. Negativer Befund.

Versuch 69.

Es werden einem Kaninchen von 1350 g Gewicht 45 mg Na_2WO_4, also 33,33 mg pro Kilo, subcutan einverleibt und zwar 7 Mal.

22. X. 12 h. 45 m. 1. Injection von 45 mg. Durchfall, Apathie. Erholung.
23. X. 9 h. 2. Injection. Appetitlosigkeit.
24. X. 9 h. 3. Injection. Apathie. Appetitlosigkeit.
25. X. 9 h. 4. Injection. Apathie. Durchfall. Nausea.
26. X. 9 h. 5. Injection. Durchfall. Appetitlosigkeit. Starke Abmagerung.
27. X. 9 h. 6. Injection. Durchfall. Paresen. Mattigkeit.
28. X. 9 h. 7. Injection. Sehr starke Nausea. Durchfall. Seitenlage.
10 h. Krämpfe, Opisthotonus.
10 h. 15 m. Tod. Alle Injectionen enthielten die gleiche Menge Gift.

Section. Der Darm vom Pylorus an bis etwa $^2/_3$ des Dünndarms, also bis zum Ileum, hyperämisch. Mucosa roth, injicirt. Nierenmark- und Rindensubstanz stark injicirt. In der Bauchhöhle geringe Mengen seröser Flüssigkeit. Gehirnoberfläche auch mehr injicirt als sonst.

Die mikroskopische Betrachtung der Nieren ergiebt nichts weiter als eine starke Gefässfüllung und einzelne Hämorrhagien aus den grösseren Gefässen.

Versuch 70.

Es werden einem Kaninchen von 1900 g 8 Tage lang täglich je 60 mg Na_2WO_4, also annähernd 30 mg pro Kilo subcutan einverleibt.

27. X. 9 h. 45 m. 1. Injection. Das Thier macht ebenso wie das vorige alle Symptome durch, erholt sich wegen der schwachen Intensität der Vergiftung anfangs immer wieder und stirbt endlich nach der 8. Injection, also nach 8 Tagen.

Section. Darm und Nierenmark schwach hyperämisch. Magenmucosa von einigen Extravasaten durchsetzt.

Versuch 71.

Es werden einem Kaninchen von 1100 g 11 Tage lang täglich je 27,5 mg Na_2WO_4, also annähernd 25 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

30. X. 9 h. 1. Injection von 0,9 ccm einer 3%igen Na_2WO_4-Lösung. Keine Erscheinungen.

Es wird 11 Tage lang ziemlich erfolglos täglich eine solche Injection gemacht. Ausser geringem Durchfall zeigt das Thier keine Symptome. Es ist hier somit die Grenze erreicht, wo das Gift auch keine subacute tödtliche Wirkung äussern kann, und wo die chronisch-giftigen Dosen beginnen.

Das jetzt getödtete und secirte Thier zeigt keine pathologischen Veränderungen ausser einer schwach röthlichen diffusen Färbung der Magen- und Dünndarmmucosa.

Versuch 72.

Um eine chronische Vergiftung zu erzeugen und den Verbleib des Giftes im Organismus zu untersuchen, werden einem Kaninchen von 2700 g (von dem 29. IX. bis zum 13. XI.) während 45 Tagen täglich 33 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 3,3%igen Lösung) subcutan einverleibt.

Während der ganzen Zeit zeigt das Thier keine Symptome ausser einem leichten Durchfall, der aber auch bald vergeht. Am 13. November wird es zu Tode chloroformirt und secirt.

Section. Magenmucosa und der ganze Dünndarm vom Pylorus ab stark diffus geröthet. Am Dickdarm hört diese chronische Enteritis auf. Makroskopisch sehen die Nieren normal aus, und auch mikroskopisch unterscheiden sie sich nicht im geringsten von normalen Nieren.

Versuch 73.

Um die Resorbirbarkeit des Giftes durch die Magendarmmucosa zu prüfen und zugleich auch den Verbleib des Giftes im Darmtractus und überhaupt im Organismus zu untersuchen, werden einem Kaninchen von 1400 g täglich im Laufe von 45 Tagen (29. IX. bis 13. XI.) 17 mg Na_2WO_4 in 30 ccm Milch durch eine Schlundsonde in den Magen injicirt. Auch hier liessen sich keine Symptome ausser einem etwas stärkeren Durchfall constatiren. Auch die Section und die mikroskopische Betrachtung der Nieren ergeben einen negativen Befund.

Wenn wir nun die Resultate der Versuche an Kaninchen in Zusammenhang betrachten, so ergiebt sich, pro Kilo gerechnet, als letale Dosis bei subcutaner Application für diese Thiere **70 mg** Na_2WO_4, was auf WO_3 berechnet **55 mg** und auf Wolframmetall berechnet **44 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt in der Nausea unter starken Krämpfen nach etwa 2—3 Stunden bei mässigen Dosen. Ohne scharfe Grenze geht eine acute Vergiftung in eine subacute über, die bei 25 mg pro Kilo Thier tödtlich zu sein aufhört; die chronische Vergiftung vermag wenigstens während anderthalb Monaten überhaupt dem Thier keinen Schaden zu bringen. Die Symptome der acuten Vergiftung mit grossen Dosen beschränken sich auf das Centralnervensystem, d. h. die Thiere sterben unter Krämpfen in überaus heftiger Nausea. Bei kleineren Dosen scheint eine Lähmung der Darmgefässcentra zu erfolgen, was zu einer Reihe von Symptomen führt, die den bei den Ratten geschilderten identisch sind. Auch der Sectionsbefund ist dem entsprechend bei raschem Tode negativ, weist aber bei kleineren Dosen eine Gastroënteritis und eine starke Nierenhyperämie auf. Auch hier lassen sich dieselben Schlussbetrachtungen wie bei den Ratten anknüpfen. — Bei der stomachalen Application bleiben kleine Dosen selbst bei Monate langer Darreichung wirkungslos.

3. Katzen.

Versuch 74.

Da Marti seine Versuche stets refracta dosi vorgenommen hat, wollte ich nun an zwei Katzen die von ihm geschilderten Symptome controliren. Zu dem Zweck wird einer kleinen Katze von 800 g 360 mg Na_2WO_4 in 5 Dosen subcutan injicirt, pro Kilo also 450 mg.

18. X. 9 h. 45 m. Injection von 1 ccm 2%iger Lösung, d. h. 20 mg. Katze wird bald unruhig und schreit unaufhörlich.
10 h. 30 m. Noch 20 mg und um 11 h. 120 mg injicirt. Sehr starke Unruhe, der Raserei nahe. Erbrechen.
11 h. 30 m. Noch 100 mg injicirt. Heftiges Erbrechen. Diarrhöe.
12 h. Noch 100 mg injicirt. Erbrechen. Flüssige Stühle. Katze ist hinfällig, schwach, lässt sich auf den Rücken legen.
12 h. 30 m. Das Thier ist sehr matt; Reflexe noch vorhanden, aber herabgesetzt und verspätet. Behält die Seitenlage.
3 h. Katze wird todt gefunden.

Section. Magendarmtractus sehr stark contrahirt und auffallend blass. Nieren etwas hyperämisch.

Versuch 75.

Einer grossen Katze von 3000 g werden 333,33 mg pro Kilo, im Ganzen also 1000 mg Na_2WO_4 in 5 Dosen subcutan einverleibt.

18. X. 9 h. 50 m. Injection von 100 mg.
10 h. 30 m. Injection von noch 100 mg.
11 h. Injection von 300 mg Na_2WO_4; Erbrechen.
11 h. 30 m. Injection von 100 mg; Erbrechen. Stuhlgang. Erbrechen 4 Mal nacheinander. Einige Stühle, anfangs harte, dann flüssige.
12 h. Injection von 400 mg. Mehrmaliges Erbrechen. Flüssige Stühle. Merkbare Hinfälligkeit, Schwäche.
12 h. 30 m. Diarrhöe und Erbrechen dauern fort. Seitenlage.
3 h. Katze ganz matt, Reflexe abgeschwächt. Schleimig-flüssige Stühle.
4 h. 45 m. Seitenlage. Reflexe schwach. Herzschlag kaum hörbar, nicht frequent.
6 h. 45 m. Herzschläge sehr selten und schwach.
19. X. 8 h. Katze wird todt gefunden.

Section. Därme leer, ad maximum contrahirt. Von aussen eine geringe Hyperämie sichtbar. Nieren sehr schwach injicirt; beim Durchschnitt erscheint die Marksubstanz mehr injicirt als gewöhnlich. Darmmucosa stark injicirt vom Duodenum an bis zum Ileum (also im Gebiete des Jejunum) zunehmend, dann allmählig schwindend. An der Ileocöcalklappe, und zwar auf der Höhe der Falten erscheint wieder eine starke Injection, um im Rectum wieder abzunehmen.

Die mikroskopische Betrachtung des Jejunum auf dem Quer- und Längsschnitt nöthigt zur Annahme einer diphtheritischen Form der Dysenterie. So sehen wir an einigen Stellen Necrosen der ganzen Drüsenschicht der Mucosa. Der blutig-fibrinöse Belag der Mucosa setzt sich zwischen den Drüsen der Mucosa weiter fort, und die Drüsen selbst sind nur an einzelnen Contouren erkennbar, da sie in eine trübkörnige necrotische Masse verwandelt sind. Die Submucosa ist dicker als gewöhnlich und scheint kleinzellig infiltrirt zu sein.

Versuch 76.

Einer Katze von 2800 g werden 280 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo subcutan einverleibt.

19. X.	9 h.	Injection.
	10 h. 30 m.	Erbrechen.
	11 h.	Erbrechen. Apathie.
	5 h.	Erholung.
20. X.	9 h.	Bekommt noch 280 mg.
	9 h. 30 m.	Nausea. Erbrechen. Apathie.
	10 h.	Wieder Erbrechen.
	11 h.	Wieder Erbrechen.
	11 h. 25 m.	3—4 Mal Erbrechen.
	12 h.	Unaufhörlicher Drang zum Erbrechen und Erbrechen alle 5—10 Minuten. Harter Stuhlgang.
	3 h. 15 m.	Durchfall. Appetitlosigkeit. Blutiges Erbrechen von fast reinem Blute.
	5 h. 15 m.	Blutig-schleimige Massen werden immerfort erbrochen. Blutiger Durchfall. Aeusserste Schwäche.
	6 h. 30 m.	Das Erbrechen und der Durchfall dauern fort. Seitenlage. Reflexe schwach, verspätet.
21. X.	9 h.	Katze wird todt gefunden.

Section. Der ganze Magendarmtractus von aussen blaugrau aussehend. Blase mässig gefüllt. Der Dickdarminhalt blutig-schaumig; auch das Rectum mit flüssigem Blut gefüllt. Die Mucosa des Rectum schwach roth verfärbt. Processus vermiformis wurstförmig mit Blut gefüllt, die Mucosa nur leicht röthlich. Dasselbe gilt von der Bauhinschen Klappe. Der ganze Dünndarm bis zum Magen sowohl wie dieser selbst mit Blut gefüllt, die ganze Mucosa von einer dicken theerartigen Blutschicht durchsetzt, so dass nicht ein Quadratcentimeter von der Extravasation frei ist. Die vorsichtig abgespülte Mucosa ist fast überall vom Epithel entblösst, da letzteres sich mit der blutigen Auf- und Einlagerung zugleich ablöst. Beim Querschnitt scheint die Mucosa überall stark dick, geschwellt, durch und durch von Blut durchtränkt; unter ihr sieht man deutlich die relativ dünne Muscularis, und dann kommt eine ödematöse Zwischenschicht, die die Serosa von der Muscularis abhebt. Alle diese Veränderungen setzen aber mit einer scharfen Grenze plötzlich nahe vom Pylorus ab. Die Magenschleimhaut hyperämisch, aber viel schwächer als der Darm; im Fundustheil zahlreiche ausgedehnte Excoriationen. Die Milz von frischen blutigen Extravasaten durchsetzt. Die Leber von normaler Farbe und Consistenz. Die Nierenmarksubstanz etwas stärker injicirt als sonst; Venae stellatae deutlich ausgeprägt. Die Lungen etwas emphysematös. Herz mit theils flüssigem, theils geronnenem Blut gefüllt. Die Gehirnoberfläche etwas stärker injicirt als sonst. Die Centralganglien und der Hirndurchschnitt normal.

Die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes lässt folgende Elemente unterscheiden: massenhaft rothe und weisse Blutkörperchen, Schleim, Detritusmassen und Fibrinfäden. Der mikroskopische Befund der Darmwand und besonders der Drüsenschicht der Mucosa zeigt am deutlichsten alle Zeichen einer diphtheritischen Dysenterie. Die Intensität der Veränderungen entspricht vollständig den Abstufungen in der Hyperämie und Extravasation, die wir eben beschrieben haben. An der Milz lässt sich eine mässige kleinzellige Hyperplasie nachweisen.

Versuch 77.

Als Mittelwerth von den Versuchen 75 und 76 ergiebt sich die Dosis von 216,67 mg pro Kilo, wesshalb jetzt einer Katze von 2100 g ungefähr 455 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt wird.

25. X. 9 h. 30 m. 1. Injection.
10 h. 20 m. Erbrechen und sehr flüssige, copiöse, mehrmalige Stühle.
12 h. Flüssige Stühle und schleimige, gallig gefärbte erbrochene Massen.
5 h. Katze ganz schwach, matt. Erbrechen dauert fort.
7 h. Collaps.
26. X. 7 h. Todt gefunden.

Section. Blase leer, contrahirt. Rectum und Dickdarm auf der Höhe der Längsfalten schwach hyperämisch. Die Schleimhaut aufgelockert. Im Ileum ist die Hyperämie geschwunden, um im Jejunum wieder zu beginnen und im Duodenum wie gewöhnlich sehr stark ausgeprägt zu sein. Mit unbewaffnetem Auge sind die sammetartigen queren blutigen prominirenden Falten sichtbar. Die Magenmucosa sieht normal aus und ist nur von einigen Blutextravasaten von Erbsengrösse durchsetzt. Nierenmarksubstanz ziemlich stark injicirt.

Versuch 78.

Als nächste Dosis ergiebt sich aus den Versuchen 75 und 77 die Zahl 150 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2400 g an 2 Tagen je 360 mg subcutan einverleibt werden.

27. X. 10 h. 1. Injection.
10 h. 30 m. Häufiges schaumiges Erbrechen und flüssige Stühle.
1 h. Katze ist apathisch. Appetitlosigkeit.
4 h. Katze erholt sich.
7 h. Völlig erholt.
28. X. 9 h. 15 m. 2. Injection. Mehrmaliges schaumiges Erbrechen von geringen Mengen. Flüssige Stühle.
4 h. Sehr schwach. Durchfall noch stärker. Erbrechen dauert fort.
7 h. Die Katze ist ganz matt, hinfällig.
29. X. 7. h. Seitenlage. Athmung sehr erschwert.
9. h. Leichte Krämpfe.
9. h. 30 m. Tod.

Section. Die Veränderungen sind denen von den Versuchen 76 und 77 vollständig gleich, was den Darmtractus und die Nieren anbetrifft. Die Milz aber ist vollständig normal.

Versuch 79.

Die nächste Dosis wird aus den Versuchen 77 und 78 berechnet und einer Katze von 4200 g 185 mg pro Kilo, d. h. im Ganzen je 777 mg Na_2WO_4 an 2 Tagen subcutan einverleibt.

30. X. 9 h. 30 m. 1. Injection.
12 h. Erbrechen geringer Mengen.
3 h. 30 m. Einige dickflüssige, breiige Stühle.
5 h. Erbrechen schleimig-blutiger Massen.
7 h. Starker Durchfall.

1. XI. 9 h. 15 m. 2. Injection.
11 h. Erbrechen, flüssige Stühle, Appetitlosigkeit.
5 h. Apathie, Reflexe herabgesetzt.
7 h. Seitenlage.
2. XI. 8 h. 15 m. Tod unter leichten Zuckungen.

Section. Am Darmtractus solche Veränderungen, wie sie in den vorigen Versuchen geschildert wurden. Milz etwas vergrössert. Der Mittellappen der rechten Lunge blutig infiltrirt. Lungenödem.

Versuch 80.

Aus den Dosen der Versuche 77 und 79 ergiebt sich als nächste Dosis 200 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2100 g 420 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

2. XI. 8 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea. Erbrechen.
11 h. Heftiges Erbrechen. Beginn des Durchfalls. Parese der Hinterbeine.
11 h. 25 m. Heftiges Erbrechen. Lähmung der Hinterbeine. Seitenlage. Ausserordentliche Schwäche, flache Dyspnöe.
12 h. Herzschläge äusserst schwach. Flache Dyspnöe. Durchfall.
3 h. Tod unter leichten Krämpfen.

Section. Blase leer. Nieren hyperämisch. Am Darm oberhalb der Valv. Bauhini und im Duodenum schwache Blutungen. Im Magen einige Extravasate von geringer Grösse.

Versuch 81.

Das Mittel aus den Versuchen 79 und 80 ist 192,75 mg pro Kilo Thier, wesshalb einer Katze von 1700 g 327 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

2. XI. 4 h. Injection.
4 h. 30 m. Erbrechen. Harter Stuhlgang.
5 h. Starke Nausea. Mehrmaliges Erbrechen. Flüssige schwarze Stühle.
5 h. 40 m. Blutuntermischtes Erbrechen.
7 h. Mattigkeit, Schwäche. Erbrechen mit Durchfall dauern fort.
3. XI. 9 h. Seitenlage, Reflexe sehr schwach. Kaum merkbare Athembewegungen. Leichte Zuckungen.
10 h. 5 m. Tod.

Section. Typische Veränderungen ganz wie bei vorigen Versuchen.

Versuch 82.

Als nächste Dosis (aus den Versuchen 79 und 81) ergiebt sich 188,75 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2500 g 472 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

3. XI. 11 h. Injection.
11 h. 45 m. Nausea. Erbrechen.
12 h. 15 m. Schaumiges gelbes Erbrechen. Durchfall.
1 h. Mattigkeit. Erbrechen und Durchfall dauern fort.

3. XI. 7 h. Seitenlage. Hinterbeine gelähmt. Flache Dyspnöe.
4. XI. 7 h. Todt gefunden.
Section. Befund wie gewöhnlich.

Versuch 83.

Als nächste Dosis wird 75 mg pro Kilo benutzt, wesshalb eine Katze von 2000 g mit 150 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet wird. Da diese Dose nicht tödtlich ist, so wird dieselbe Injection mehrmals in Pausen, im Ganzen 7 Mal, gemacht.

4. XI. 9 h. 1. Injection. Einige Mal schaumiges Erbrechen. Etwas später Durchfall. Dann aber Erholung.

Es hält das Thier noch 6 Injectionen aus und stirbt sodann unter leichten Zuckungen, nachdem es 1 Tag vorher eine Parese und dann eine Paralyse der Hinterbeine aufzuweisen hatte, am 8. Tage.
Section. Der gewöhnliche Befund.

Versuch 84.

Um eine chronische Vergiftung zu erzeugen, wird einer Katze von 4300 g nach und nach 215 mg Na_2WO_4, d. h. 50 mg pro Kilo, subcutan injicirt. Die Injectionen erfolgen täglich vom 10. October bis zum 10. November, und im Laufe dieses Monats zeigt die Katze ausser Mattigkeit, Apathie und vorübergehenden Durchfällen keine besonderen Symptome. Nach Verlauf des Monats freigelassen, fühlt sie sich ganz wohl und wird nach einigen Tagen munter.

Wenn wir unsere Resultate bei den Versuchen an Katzen überblicken, so sehen wir, dass als letale Dosis bei acuten Vergiftungen noch **189 mg** Na_2WO_4 dienen kann, was auf WO_3 berechnet **149 mg** und auf reines Wolfram **111 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt im Mittel nach 12—14 Stunden, nachdem das Thier eine heftige Nausea, Erbrechen und Durchfälle dysenterischer Art durchgemacht hat. Vor dem Tode kommt noch manchmal Dyspnöe und constant Paresen und Paralysen vor. Die anatomischen Veränderungen beschränken sich auf den Darmtractus, der an einer Art diphtheritischer Dysenterie erkrankt, und auf die Unterleibsorgane, die stark injicirt werden.

4. Hunde.

Versuch 85.

Einem Hunde von 6000 g werden 600 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo, subcutan injicirt. Da er nicht daran stirbt, wird die Injection mehrmals wiederholt.

21. X. 10 h. 45 m. 1. Injection.
11 h. 15 m. Die Nausea beginnt: der Hund ist unruhig, fast rasend, macht von Zeit zu Zeit Brechversuche.
11 h. 20 m. Erbrechen und gleichzeitig Stuhlgang.
11 h. 30 m. Wieder Erbrechen. Durchfall.
12 h. 30 m. Schaumiges Erbrechen. Liegt ruhig, apathisch.

21. X. 12 h. 45 m. Erbrechen und Durchfall.
3 h. 15 m. Apathie. Mattigkeit. Durchfall.
22. X. 9 h. Der Hund scheint sich zu erholen.
23. X. 9 h. 15 m. 2. Injection. Den ganzen Tag sehr schwach. Appetitlosigkeit. Beim Aufstellen auf die Beine ein Zittern aller 4 Extremitäten. Seitenlage. Die Injectionsstelle ist aufgetrieben und an Stelle derer ein grosser fluctuirender Abscess.
24. X. 9 h. 3. Injection.
11 h. Erbrechen.
12 h. Flüssige Stühle.
1 h. Mehrmals Erbrechen.
3 h. 30 m. Blutiges mehrmaliges Erbrechen. Flüssige schleimige Stühle, wie eine Membran zusammenhängend.
5 h. Apathie. Parese.
7 h. Hund ruhig, scheint sich zu erholen.
25. X. 9 h. 15 m. 4. Injection. Seitenlage. Apathie.
26. X. 9 h. Bei der Berührung des Hundes fühlt man an vielen Stellen fluctuirende Abscesse; dieselben befinden sich auch unter der Unterlippe. Beständiges Frösteln. Appetitlosigkeit. Gelbe Scleren. Es wird die Diagnose auf Septicopyämie gestellt, der Hund getödtet und secirt.

Section. Trotz der Veränderungen und Verfärbungen, die durch die Septicopyämie erzeugt sind, kann man die typischen Wolframveränderungen im ganzen Darmtractus bis zum Pylorus verfolgen; nur ist alles stark icterisch verfärbt. Milz sehr gross, beim Durchschnitt deutliche Prominenz über die Schnittfläche. Malpighische Körperchen deutlich sichtbar. Blase stark gespannt und mit Harn gefüllt.

Versuch 86.

Einem Hunde von 5000 g werden an 5 aufeinander folgenden Tagen je 500 mg Na_2WO_4, also wieder 100 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

26. X. 11 h. 1. Injection. Der Hund macht alle Symptome wie der vorige durch und erholt sich.

Er bekommt noch vier Injectionen und stirbt nach heftigstem Erbrechen und Durchfall nach der 5. Injection unter leichten Krämpfen.

Section. Der gewöhnliche Befund wie bei Katzen.

Versuch 87.

Es wird einem Hunde von 5200 g 150 mg pro Kilo, im Ganzen 780 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt.

1. XI. 10 h. Injection.
10 h. 30 m. Unaufhörliches schaumiges Erbrechen und Durchfall.
12 h. Galliges Erbrechen. Mehrere dünne Stühle.
3 h. 30 m. Erbrechen und Durchfall dauern fort. Mattigkeit. Dyspnöe.
5 h. Der Hund liegt ganz ruhig, bewegungslos.
7 h. Apathie. Seitenlage.
2. XI. 8 h. Unaufhörliches Erbrechen und Durchfall.
9 h. Leichte Zuckungen. Dyspnöe. Herzschlag kaum zu fühlen.

10 h. Kaum sichtbare Athembewegungen.
10 h. 40 m. Reflexe an den Vorder- und Hinterextremitäten völlig geschwunden.
11 h. 30 m. Agonales Athmen.
12 h. 7 m. Leichte Zuckungen. Blutiger flüssiger Stuhl.
12 h. 15 m. Tod.

Section. Die Milz normal gross, blaulivid; unter der Oberfläche eine Menge prominirender, dicht unter der Kapsel gelegener Blutheerde. Blase stark gespannt und gefüllt. Am Darmtractus und an den Nieren eben solche Veränderungen wie bei den Katzen.

Versuch 88.

Nun wird ein Hund von 6200 g mit 125 mg pro Kilo, im Ganzen mit 775 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet.

3. XI. 10 h. Injection.
10 h. 30 m. Nausea. Erbrechen.
10 h. 40 m. Mehrmaliges schaumiges Erbrechen.
12 h. Galliges Erbrechen. Durchfall. Jede 10 Minuten flüssige blutig-schleimige Stühle.
5 h. Reines Bluterbrechen.
7 h. Seitenlage. Bewegungslos. Reflexe schwach. Athembewegungen schwach. Thier fühlt sich kalt an.
4. XI. 7 h. Todtenstarr gefunden.

Section. Milz mit geringen, kleinen Extravasaten bedeckt. An den Nieren und am Darmtractus so typische Veränderungen, dass man sie als eine genaue Wiederholung der Befunde am Katzendarmtractus bezeichnen kann.

Versuch 89.

Einem Hunde von 4200 g werden je 472,5 mg Gift, also 112,5 mg Na_2WO_4 pro Kilo, an 4 aufeinander folgenden Tagen subcutan einverleibt.

4. XI. 4 h. 1. Injection.
5 h. Nausea. Erbrechen.
5 h. 30 m. Durchfall. Erbrechen dauert fort.
6 h. 15 m. Mattigkeit. Erbrechen. Durchfall.
5. XI. 9 h. Hund hat sich über Nacht erholt. 2. Injection. Wieder dieselben Symptome bis zum Abend, dann wieder Erholung.

Es werden noch 2 Injectionen gemacht und das Thier stirbt nach der 4. Injection unter leichten Zuckungen.

Section. Die gewöhnlichen Wolframveränderungen, aber nicht sehr intensiv. An allen Organen fettige Entartung. Gewebe stark ödematös und icterisch verfärbt. Herzklappen fettig entartet und arteriosclerotisch. Gefässwände fettig und arteriosclerotisch.

Versuch 90.

Es wird ein Hund von 3600 g an 7 aufeinander folgenden Tagen mit je 118,75 mg pro Kilo, im Ganzen mit 427,5 $\times$ 7 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet.

8. XI. 9 h. 1. Injection. Einige Mal Erbrechen, Stühle, Mattigkeit. Später Erholung.

Es wurde die Injection 7 Tage nach einander ausgeführt, bis der Hund endlich nach der 7. Injection zu Grunde ging.

Section. Gewöhnliche Darm- und Nierenveränderungen. Blase gespannt und voll.

Als letale Dosis bei acuten Vergiftungen von Hunden können wir somit **125 mg** Na_2WO_4 pro Kilo annehmen, was auf WO_3 reducirt **99 mg** und auf Wolframmetall reducirt **78 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt nach ungefähr 22—24 Stunden. Sobald die Dosis etwas kleiner gegriffen wird, erholen sich die Thiere so vollkommen, dass beispielsweise je **118 mg** Na_2WO_4 pro Kilo an 7 aufeinander folgenden Tagen injicirt werden müssen, um zu tödten. Was die Symptome und den Sectionsbefund anbetrifft, unterscheiden sich dieselben sehr wenig von denen, die wir bei den Katzen schon einmal geschildert haben.

5. Hähne.

Versuch 91.

Ein kräftiger Hahn von 1500 g wird mit 700 mg Na_2WO_4, also mit 467 mg pro Kilo, subcutan vergiftet.

27. X. 4 h. 40 m. Injection.
Abends um 7 h. ist der Hahn noch völlig normal.
28. X. 7 h. früh. Hahn todt gefunden. Im Käfig geringe Mengen von gelbem, schaumigem Erbrechen.

Section. Im Kropf eine beträchtliche Menge trüber gelber, stark nach Koth riechender Flüssigkeit. Dieselbe Masse setzt sich weiter bis zum Schnabel fort und bedeckt die Wände des Oesophagus. In der Bauchhöhle beträchtliche Mengen derselben Flüssigkeit. Es ist trotzdem keine Perforationsöffnung aufzufinden. Im Rachen grosse Mengen von schaumigen Massen. Auf dem visceralen Blatt des Pericardiums einige kleine Ecchymosen.

Versuch 92.

Es werden einem Hahn von 1700 g 510 mg Na_2WO_4, also 300 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

2. XI. 9 h. Injection. Während des Tages Durchfall, Erbrechen, aber später Erholung.
3. XI. 9 h. Eine 2. Injection. Wieder starkes Erbrechen. Durchfall, Schwäche.
12 h. Lähmung der Extremitäten. Liegt flach auf der Diele. Aus dem Schnabel fliesst von Zeit zu Zeit eine flüssig-schaumige Masse heraus.
3 h. Todt gefunden.

Section. Der Kropf voll mit Speiseresten. Musculatur stark ödematös. Mucosa des Kropfes normal. Der den Kropf mit dem Vormagen verbindende Theil des Oesophagus hyperämisch, die Vormagendrüsen geschwellt und blutig infiltrirt. Die Magenmucosa normal. Am Pylorus, jenseits des Magens, mit einer scharfen Linie beginnend, eine intensive Darmentzündung, blutige Infiltration der geschwellten Mucosa, am Ende des Jejunum abnehmend, im Ileum hier und da ecchymosirt, oberhalb der Ileocöcalklappe, im Rectum und Dickdarm wieder stark

blutig infiltrirt. Die beiden Blinddärme durchweg mit Blut gefüllt und mit ganz schwarzer, blutig infiltrirter Schleimhaut versehen. In der Bauchhöhle und an dem serösen Ueberzug der Bauchorgane einige Blutgerinnsel. An dem visceralen Blatt des Pericards einige sehr deutliche Blutaustritte.

Die mikroskopische Betrachtung des Vormagens lässt im Gewebe der Drüsen einzelne Blutergüsse wahrnehmen. Die Mucosa des Blinddarms ist aber durchweg von Blutextravasaten durchsetzt. Die Ergüsse sieht man nicht nur im Lumen der Drüsen, sondern auch zwischen einzelne Drüsen sich fortsetzen. An einigen Stellen ist die Drüsenschicht theilweise zerstört. Keine ausgedehnten, aber zahlreiche, Blutungen sehen wir auch in den Nieren, und zwar sowohl in den Glomerulis, als auch zwischen den Harncanälchen.

Versuch 93.

Einem Hahn von 1600 g werden 640 mg Na_2WO_4 (400 mg pro Kilo) subcutan einverleibt.

3. XI.	9 h.	Injection.
	9 h. 45 m.	Erbrechen. Durchfall.
	12 h.	Apathie. Schwäche. Durchfall.
	3 h.	Fällt um und verharrt in der Seitenlage. Aus dem Schnabel hängt Schleim heraus.
4. XI.	7 h.	Todt gefunden.

Section. Musculatur ödematös durchtränkt; in der Haut der Kropfgegend eine Durchtränkung des subcutanen Zellgewebes mit gelben, kothig stinkenden Massen. Der den Kropf mit dem Vormagen verbindende Theil des Oesophagus hyperämisch, die Vormagendrüsen geschwellt und mässig blutig infiltrirt. Auf der Magenmucosa einige Blutextravasate. Im Darm dieselben Befunde wie im vorigen Versuch. Die beiden Blinddärme mit Blut und Koth prall gefüllt, ihre Schleimhaut hyperämisch, wenn auch nicht so stark wie im vorigen Versuch. In der Bauchhöhle geringe Mengen gelber, kothig stinkender Flüssigkeit. Der Herzbeutel mit mässigen Mengen einer klaren serösen Flüssigkeit gefüllt. Am visceralen Blatt des Pericardiums mehrere Blutextravasate.

Versuch 94.

Um die Einwirkung und die Resorbirbarkeit des reinen Metalls zu prüfen, wird einem Hahn von 1450 g eine Pille per os dargereicht, welche 438,2 mg Wolfram (entsprechend der grössten Dosis von 700 mg Na_2WO_4) enthält. Solcher Pillen bekommt der Hahn im Laufe von 8 Tagen 8 Stück. Es sind während der ganzen Zeit keine Symptome wahrzunehmen. Es wird 2 Tage gewartet und der Hahn am 3. Tage nach der Darreichung geschlachtet.

Section. Die Darmmucosa (dem Duodenum und Jejunum entsprechend) ist mit deutlichen Extravasaten durchsetzt. Blinddärme gleichfalls extravasirt.

Aus diesen wenigen Versuchen lässt sich die letale Dosis nur annähernd bestimmen. Da ich aber aus äusseren Gründen verhindert war, diese Versuche fortzusetzen, musste ich mich mit dieser groben Feststellung begnügen. Die tödtliche Dosis bei acuten Ver-

giftungen ist für Hähne auf **400 mg** Na_2WO_4 zu schätzen, was auf WO_3 berechnet **310 mg** und auf reines Metallwolfram **250 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt nicht früher als nach 20 bis 22 Stunden, ganz wie bei den Hunden. Die Symptome und die pathologischen Veränderungen concentriren sich auf den Darmtractus, wo wir starke Reizung mit Erbrechen und Durchfall wahrnehmen, und wo wir nach dem Tode zahlreiche Extravasate finden. Ausserdem aber sehen wir bei allen Hähnen ödematöse Durchtränkung der Musculatur, Ergüsse in die Bauchhöhle und Ecchymosen am Herzbeutel. Das reine Wolframmetall ist, wie aus dem letzten Versuch hervorgeht, für Hähne so gut wie unresorbirbar.

C. Blutdruckversuche.

Versuch 95.

Eine Katze von 2200 g wird aufgebunden, rechts die Carotis externa, links die Vena jugularis blossgelegt, in die erstere eine Canüle eingebunden, welche mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung steht, in die Vena die Injectionscanüle eingeführt und befestigt. Nun wird das Thier tracheotomirt, curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet und eine Na_2WO_4-Lösung intravenös eingespritzt.

In nachstehender Tabelle bedeutet der erste Stab die Zeit, der zweite den mittleren Blutdruck und der dritte die Pulsfrequenz pro $^1/_2$ Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 35 m	140	80	Noch ohne Curare.
36 m	170	78	
37 m	166	76	
38 m	152	76	
39 m			0,5 ccm einer 1%igen Curarelösung.
40 m	146	62	
41 m	110	53	
42 m	110	63	
43 m	110	68	
44 m			1 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung.
45 m	126	72	
46 m	120	72	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
47 m	180	70	
48 m	130	66	
49 m	150	70	
50 m	180	66	
51 m	120	70	
52 m	110	63	
53 m	110	63	
54 m	110	63	1 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung.
55 m	140	67	
56 m	120	70	
57 m	120	70	
59 m	130	75	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
60 m	160	80	
12 h 1 m	140	80	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h 2 m	130	68	
3 m	120	62	
4 m	110	60	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
5 m	150	70	
6 m	134	66	
7 m	124	65	
8 m	120	66	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
9 m	150	70	
10 m	146	76	
11 m	130	68	
14 m	120	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
17 m	104	70	
18 m	128	68	
19 m	122	66	
20 m	118	64	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
22 m	136	70	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
25 m	124	70	
26 m	120	62	
27 m	124	64	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
29 m	130	65	
30 m	120	58	
31 m	120	65	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
34 m	110	50	
35 m	110	54	
36 m	110	54	
39 m	100	50	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
40 m	100	52	
41 m	104	55	
42 m	100	53	
43 m	100	50	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
44 m	110	52	
45 m	108	54	
46 m	106	52	
47 m	110	54	
48 m	84	49	
49 m	88	47	
50 m	80	—	Puls aussetzend.
51 m	0	0	Herzstillstand.

Das Thier erhielt im Ganzen 1,39 g Na_2WO_4 ins Blut, d. h. 500 mg pro Kilo, und zeigte bis zur vorletzten Injection kaum irgend welche Vergiftungserscheinungen.

Versuch 96.

Katze von 2500 g. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung, die Venencanüle ist in die Jugularis sin. eingeführt. Tracheotomie. Curare. Künstliche Athmung. Durchschneidung beider Nervi vago-sympathici. Bedeutung der Stäbe wie im vorigen Versuche.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
10 h 17 m	160	78	Noch ohne Curare; Vagi noch intact.
18 m	166	93	
19 m	176	93	
20 m			0,5 ccm einer 1%igen Curarelösung. Krämpfe.
21 m	170	93	
22 m	150	93	
23 m	160	94	
24 m	166	93	
25 m	170	90	
26 m	126	80	
27 m	90	83	
28 m	90	84	
29 m	110	88	
30 m	110	88	
31 m	90	83	
32 m	90	80	
33 m			1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
34 m	170	93	
35 m	130	85	
36 m	110	80	
37 m	90	78	
38 m	90	82	
39 m	90	80	
40 m	80	78	Beide Nerv. vago-symp. werden durchschnitten.
41 m	70	70	
42 m	70	70	
43 m	90	80	
44 m	90	80	
45 m	70	78	
46 m	80	80	
47 m	70	85	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
48 m	110	76	
49 m	100	70	
50 m	96	76	
51 m	90	73	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
54 m	106	68	
55 m	108	68	
56 m	108	67	
57 m	108	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
58 m	116	69	
59 m	124	68	
11 h — m	116	65	
1 m	116	64	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
2 m	156	86	
3 m	146	75	
4 m	132	70	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
5 m	136	70	
6 m	126	82	
7 m	140	80	
8 m	120	75	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
9 m	136	78	
10 m	134	75	
11 m	144	80	
12 m	110	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
13 m	130	70	
14 m	70	62	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 15 m	120	70	
16 m	68	68	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
17 m	56	53	
18 m	40	48	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
20 m	52	48	
21 m	48	39	
22 m			2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
24 m	30	28	
25 m	30	30	
26 m	30	—	Puls unzählbar.
27 m	0	0	Herzstillstand.

Aus diesen zwei Versuchen ersehen wir also, dass jedesmal, wenn etwas von der Giftlösung injicirt wird, der Blutdruck sich etwas erhöht, bald danach aber sinkt er zur Norm und sogar unter dieselbe; bei grösseren Giftmengen sinkt er noch bedeutender, was aber nicht auf centrale Vagusreizung zurückzuführen ist, da die Durchschneidung der Nervi vago-sympathici keine Veränderung herbeizuführen im Stande ist. Eher ist die Ursache einer Ueberfüllung der Bauchgefässe zuzuschreiben, da Compression des Bauches eine beträchtliche Blutdrucksteigerung fast auf das Doppelte herbeizuführen vermochte. Diese Thatsache stimmt mit den Vermuthungen überein, die wir am Schluss der Betrachtungen über unsere Thierversuche schon einigemal ausgesprochen haben. Man kann sowohl die starke Reizung des Darmtractus, als auch das Blutdrucksinken, wenn auch nicht in überaus grossem Masse, einer Lähmung der localen Gefässcentra im Abdominalgebiet zuschreiben.

D. Versuche an überlebenden durchströmten Organen.

Versuch 97.

Diese Versuche wurden an Ochsennieren von eben geschlachteten Thieren vorgenommen. Die Nieren wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von Prof. Kobert[1]) und Thomson[2]) beschriebenen Weise fortgeführt. In der nachstehenden Tabelle bedeutet T. die Zeit und M. die durchgeflossene Blutmenge in Cubikcentimetern.

[1]) Archiv für experim. Pathol. und Pharm. Bd. **22**, p. 77.
[2]) Thomson, Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

T.	M.
Unverdünntes normales Blut.	
2 h 6 m	90
7 m	90
8 m	90
9 m	90
10 m	90
0,2 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
11 m	150
Normales Blut.	
12 m	90
13 m	90
0,2 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
14 m	120
Normales Blut.	
15 m	90
16 m	110
17 m	110
20 m	90
21 m	105
22 m	105

T.	M.
0,4 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
2 h 23 m	75
Normales Blut.	
24 m	45
25 m	60
26 m	90
27 m	80
1,0 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
28 m	90
29 m	15
Normales Blut.	
30 m	30
31 m	22
32 m	22
33 m	15
34 m	15
35 m	15

Erhöhung des Druckes ändert nichts.
Die Niere ist abgestorben.

Versuch 98.

T.	M.
Unverdünntes normales Blut.	
1 h 52 m	275
53 m	135
54 m	60
55 m	25
56 m	15
58 m	95
59 m	95
60 m	85
2 h 1 m	80
1,0 g Na_2WO_4 : 100 Blut.	
2 m	70

T.	M.
Normales Blut bei verdoppeltem Druck.	
2 h 3 m	75
4 m	60
5 m	55
1,0 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
6 m	55
7 m	60
Normales Blut bei verdreifachtem Druck	
8 m	40
10 m	40
11 m	25
12 m	15
13 m	15
14 m	10
15 m	8

Die Niere ist abgestorben.

Aus diesen zwei Versuchen ergiebt sich, dass enorm grosse Dosen (200—500 mg auf 100 ccm Blut) die Gefässe unter Abtödtung des Organs starr und weniger durchgängig machen; kleinere Dosen (100 mg auf 100 ccm Blut) machen die Gefässe

schlaff und durchgängiger, wenigstens in der ersten Minute. Indessen sind auch diese Dosen 100 Mal grösser, als dass sie mit den Vorkommnissen am lebenden Thiere verglichen werden könnten. Prof. Kobert hat nun zahlreiche Durchströmungen, deren Anführung im Einzelnen ohne Interesse ist, mit Dosen von 1—10 mg auf 100 ccm Blut vorgenommen und gefunden, dass diese gar keine Einwirkung auf das Gefässcaliber haben, während das Uran (vergl. S. 35) noch bei 1 mg auf 100 ccm Blut eine starke Erweiterung veranlasst. Wir müssen demnach sagen, dass das Wolfram selbst in toxischen Dosen wohl kaum auf die Gefässe des lebenden Körpers, d. h. unabhängig vom Centrum, einwirkt.

E. Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch 99.

Es wird ein Froschherz in der von Williams[1]) angegebenen Weise präparirt und in den von R. Maki[2]) modificirten Williams'schen Apparat eingebunden. Die Klappen desselben (Membranventile) waren bei mir durch die viel bequemeren Glaskugelventile von M. Perles[3]) ersetzt. Das Herz wird in einem Abstand von der Blutflüssigkeitsschicht eingestellt, welcher nach Dreser[4]) der günstigste für die Herzarbeit ist. In der nachstehenden Tabelle bedeuten T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse in der Minute und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
4 h 2 m	28	2,5
4 m	26	2,0
5 m	28	2,5
6 m	28	1,5
7 m	32	1,7
8 m	37	1,4
9 m	36	2,0
12 m	38	2,0
14 m	35	1,7
16 m	38	1,8
18 m	38	1,6
20 m	36	1,6
22 m	39	1,6

[1]) Francis Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Schmiedeberg's Archiv Bd. **13**, p. 1.

[2]) Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeïns und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Diss. Strassburg 1884.

[3]) Max Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Schmiedeberg's Archiv Bd. **26**, 1889, p. 95.

[4]) H. Dreser, Ueber die Herzarbeit und Herzgifte. Schmiedeberg's Archiv Bd. **24**, 1888, p. 221.

T.	P.	Q.
		100 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
4 h 25 m	40	1,5
26 m	33	1,2
28 m	40	1,5
30 m	38	1,2
32 m	40	1,7
34 m	40	1,6
36 m	40	1,6
39 m	40	1,7
41 m	36	2,0
43 m	33	1,8
45 m	33	1,8
		400 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
48 m	35	3,0
51 m	28	2,6
53 m	27	2,7
55 m	27	2,5
57 m	27	2,5
59 m	26	2,7 Abbruch d. Vers.

Versuch 100.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
12 h 37 m	20	9,0
38 m	19	9,0
39 m	21	7,0
42 m	22	9,0
		200 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
44 m	28	7,0
45 m	30	11,0
47 m	33	8,0
48 m	34	10,0
49 m	35	9,0
50 m	34	10,0
51 m	35	12,0
52 m	30	9,0
53 m	35	11,0
54 m	32	10,0
55 m	30	9,0

Versuch 101.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
12 h 25 m	28	5,0
26 m	25	5,0
27 m	27	3,5
28 m	27	4,0
29 m	27	5,0

T.	P.	Q.
		200 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
12 h 32 m	33	5,0
33 m	31	3,7
35 m	30	4,0
36 m	33	5,0
37 m	34	5,0
38 m	37	4,0
39 m	35	4,5
40 m	33	5,0
41 m	30	4,0
42 m	28	3,5
		800 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
44 m	32	5,0
45 m	30	4,0
46 m	29	3,7
47 m	33	5,0
48 m	35	5,5
49 m	28	4,0
50 m	27	3,5
51 m	30	4,0
52 m	28	4,0 Abbruch d. Vers.

Aus diesen drei Versuchen ist ersichtlich, dass Wolfram selbst in ungeheuren Dosen binnen 40—60 Minuten aufs Herz ohne schädigende Einwirkung ist, d. h. weder die Frequenz noch die Intensität der Herzcontractionen in irgend welcher Weise störend beeinflusst. Nach den entsprechenden Versuchen mit Uran (vergl. S. 34) war dieses Ergebniss mit grosser Wahrscheinlichkeit zu erwarten; beide Metalle haben eben keine sofortige schädigende Einwirkung auf das Williams'sche Herz.

F. Versuche über die Wirkungen des Wolframs auf die Hautsensibilität.

Die Methode, bei Fröschen durch Eintauchen der Pfoten in verdünnte Säure Aenderungen in der Reflexthätigkeit zu bestimmen, wurde von Türck in die Wissenschaft eingeführt[1]). Die von Türck vorgeschlagene Köpfung wurde von Setschenoff[2]) durch die Zerstörung der Hemisphären ersetzt, da in ihrem vorderen Theile die die willkürlichen Bewegungen beeinflussenden Ganglien liegen. Da aber diese Methode sowohl wie die Türck'sche zu blutig schien und das übrig gebliebene Hirn in seinen Blutversorgungsverhältnissen beeinträchtigen könnte, modificirte Goltz den Türck'schen Versuch, indem er durch den Schädel hindurch das Gehirnmit einem spitzen Messer in einer die beiden hinteren Augenwinkel verbindenden Linie

[1]) Zeitschrift der kais. königl. Gesellschaft der Aerzte zu Wien, 7. Jahrg., 1850, p. 113.

[2]) Setschenoff, Beiträge zur zukünftigen Physiologie des Alkoholrausches. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1860, p. 58.

durchschnitt. Diese Methode erlitt noch einige Modificationen in den Versuchen von Meihuizen, Weil, Grisar[1]), um endlich bei Alms[2]) in folgender Gestalt zu erscheinen.

Der Frosch wird enthirnt, die Bauchaorta, Bauchvene und die zuführenden Nierenvenen durchschnitten, ferner vom peripheren Ende der Bauchaorta aus der Hinterkörper durchspült und mittelst eines doppelten, unter den Armen um die Brust geschlungenen, sehr dicken Bindfadens aufgehängt. Dann werden beide Extremitäten in lauwarmes destillirtes H_2O getaucht, und wenn nach 60 Secunden kein Reflex eintritt, herausgenommen und in 0,5%ige Salzsäure bis zum Knie getaucht und die Zeitdauer bis zum Eintritt des Reflexes notirt. Dies Eintauchen wird alle 2—3 Minuten, und zwar so viele Mal wiederholt, bis sich eine constante Reflexeintrittsdauer einstellt. Nun wird eine bestimmte Quantität der Substanz (Gift) in ein Bein eingepinselt und der Versuch wiederholt, nachdem 3 Minuten nach der Einpinselung verstrichen sind. In den Zwischenpausen kann das andere Bein geprüft werden.

Ich bin bei meinen Versuchen im Grossen und Ganzen auch nach Alms verfahren, nur mit der Ausnahme, dass ich die Frösche nicht anschnitt und entblutete, sondern nur köpfte, da das Verfahren mit Eröffnung der Bauchhöhle mir viel zu blutig und zu eingreifend schien. Einige Experimente genau nach der Methode von Alms bewiesen mir, dass meine Modification wenigstens für meine Zwecke brauchbar war.

Versuch 102.

Ein Frosch wird geköpft, entblutet, aufgehängt und dann mittelst 0,1%iger HCl-Lösung die Reflexdauer geprüft. Zur Zeitbestimmung diente ein Metronom, welches 204 Schläge in der Minute machte. Nachdem das rechte Bein bei zahlreichen Prüfungen im Durchschnitt nach 12 Schlägen aus der Säure gezogen worden war, wurde es 4 Minuten lang mit 2 ccm einer 10%igen Lösung von Natr. wolframicum eingepinselt, worauf es bei neuen Prüfungen erst nach 12, 12, 22, 66, 80 Schlägen aus der Säure gezogen wurde. Das linke Bein, welches zu Anfang etwas träger reagirte als das rechte, zuckte nach 2minutlichem Einpinseln mit derselben Lösung nach 14, 14, 16, 20, 20, 22, 45, 60, 70 Schlägen.

Bei einem zweiten Frosche wurde abwechselnd das rechte und linke Bein in die Säure getaucht und nach 12maliger Prüfung beider das linke mit 1 ccm einer 10%igen Lösung unseres Salzes eingepinselt, das rechte aber uneingepinselt gelassen. Bei weiterer Prüfung beider Beine stellte sich jetzt heraus, dass das rechte Bein nach 10 bis 12 Metronomschlägen aus der Säure gezogen wurde, d. h. normal geblieben war, während das linke erst nach 60—68 Schlägen herausgezogen wurde.

---

[1]) Vinc. Valer. Grisar, Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. Inaug.-Diss. Bonn 1873, p. 17.

[2]) Alms (unter Filehne), Die Wirkung des Cocaïns auf die peripheren Nerven. Archiv der Physiol., herausg. von Du Bois Reymond, Jahrg. 1886, Suppl., p. 293.

Ein dritter Frosch, welcher mit entsprechenden Mengen salzsauren Cocaïns, nämlich mit 5 ccm einer 3%igen Lösung, eingepinselt wurde, verlor an dem gepinselten Beine seine Reflexerregbarkeit sofort ganz, so dass er selbst bei 2minutlichem Eintauchen in die Säure überhaupt nicht mehr zuckte. Dieser Zustand ging jedoch nach 15 Minuten vorüber und machte wieder einem normaleren Verhalten Platz. Um zu prüfen, wie lange die Herabsetzung der Sensibilität durch Wolfram anhält, wurde das intacte Bein dieses Frosches mit 5 ccm einer 3%igen Lösung von Natr. wolframicum eingepinselt. Jetzt sank auch hier die Sensibilität so, dass es nicht mehr wie bisher nach 4 Secunden aus der Säure gezogen wurde, sondern erst nach 2 Minuten 15 Secunden; aber dieser Zustand ging noch schneller vorüber als beim Cocaïn, so dass schon nach 10 Minuten die Reflexdauer wieder annähernd normal war. Ganz normal wurde die Erregbarkeit beider Beine übrigens nicht wieder.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Wolfram beim Aufpinseln auf die Froschhaut die Reflexdauer beträchtlich verlängert. Durch diese anästhesirende Wirkung des Na_2WO_4 auf die Froschhaut angeregt, habe ich Versuche mit Anästhesirung der Conjunctivalschleimhaut warmblütiger Thiere vorgenommen, die mir aber alle negative Resultate lieferten, indem die Empfindlichkeit der Conjunctiva nicht abnahm. Man ersieht hieraus, dass auf cocaïnartige Wirkung eines Mittels lediglich nach Versuchen an Fröschen nicht geschlossen werden darf.

G. Versuche über die Wirkung des Wolframs auf die Muskelerregbarkeit.

Versuch 103.

Die 2 Musculi gastrocnemii eines und desselben Frosches werden 10 h. 58 m. an ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnitten. Beide reagiren, nachdem sie um 11 h., der eine in eine 0,75%ige Kochsalzlösung, und der andere in eine 0,75%ige Na_2WO_4-Lösung gebracht worden sind, bei 136, resp. 155 mm R.-A.[1]). Um 11 h. 30 m. reagirt der erste bei 116, der zweite bei 117 mm R.-A., um 12 h. 30 m. der erste bei 111, der zweite bei 115 mm R.-A., und um 3 h. 45 m. der erste wohl noch bei 107, der zweite selbst bei 0 mm R.-A. gar nicht mehr.

Versuch 104.

Es werden von zwei Fröschen die 4 Musculi gastrocnemii in gleicher Weise wie im vorigen Versuche abpräparirt, und der eine in eine 0,75%ige Kochsalzlösung, der zweite in eine 0,75%ige Na_2WO_4-Lösung, der dritte in ein Gemisch von 0,75%iger NaCl-Lösung mit

[1]) R.-A. bedeutet Rollenabstand der primären von der secundären Spirale.

0,75%iger Na_2WO_4-Lösung $\overline{aa}$ und der letzte in eine 2%ige Na_2WO_4-Lösung gebracht.

Es reagiren die 4 Muskeln um 10 h. 15 m.:
der 1. bei 142
„ 2. „ 153
„ 3. „ 147
„ 4. „ 180
} mm R.-A.

Es reagiren die 4 Muskeln um 11 h. 45 m.:
der 1. bei 120
„ 2. „ 122
„ 3. „ 139
„ 4. „ 139
} mm R.-A.

Es reagiren die 4 Muskeln um 1 h. 10 m.:
der 1. bei 115
„ 2. „ 117
„ 3. „ 129
„ 4. „ 136
} mm R.-A.

Es reagiren endlich die 4 Muskeln um 4 h.:
der 1. bei 110 mm R.-A.,
„ 2.
„ 3.
„ 4.
} auch bei 0 mm R.-A. nicht mehr.

Dieser Versuch ergiebt, dass die Giftlösung auf die Musculatur anfangs eine die Erregbarkeit vergrössernde Wirkung ausübt, und zwar desto mehr, je stärker die Giftlösung ist, dass aber der Muskel sehr bald erschöpft wird und dann selbst nicht mehr auf die stärksten Ströme reagirt. Der Uebergang von der erhöhten Erregbarkeit zum Erregbarkeitsverlust ist zwar anfangs rapid, dann aber verlangsamt er sich, um nach etwa 5—6 Stunden den 0-Werth zu erreichen.

H. Versuche über die Ausscheidung und den Verbleib des Wolframs im Organismus.

Alle folgenden Versuche wurden nach dem allgemeinen Schema gemacht, welches ich detaillirt im Versuch 32 geschildert habe. Ich werde mich daher nur auf die Mittheilung der bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Resultate beschränken.

Versuch 105.

Der Frosch A von Versuch 40 wird zur Controle der Methode zerstört. Wir erhalten 35 ccm Lösung aus dem Niederschlag und vermögen noch Wolfram in dem $^3/_{7000}$ Theil (0,015 ccm) derselben nachzuweisen. Wir berechnen somit die im Frosch enthaltene Menge zu 23,3 mg, was von der injicirten Menge, die 25 mg betrug, um 2,7 mg differirt, welche Menge auf den Wahrscheinlichkeitsfehler und auf die intra vitam ausgeschiedene Menge zu beziehen ist.

Versuch 106.

Ebenfalls zur Controle der Methode wird die Katze vom Versuch 74 durch die Aorta thoracica ausgespült (mit einer Flüssigkeit, die 0,75 % Kochsalz, 0,75 % Rohrzucker und einige Tropfen Sublimat enthält) und dann das Thier sowohl als die Flüssigkeit völlig, aber in einzelnen Theilen, zerstört. So wird das Blut mit der Spülflüssigkeit zur Trockene verdampft und dann zerstört. Die darin enthaltene WO-Menge lässt sich berechnen auf 0,17 % des ganzen Blutquantums oder auf 30 % der injicirten Giftmenge. Der Intestinaltractus sammt Inhalt zerstört ergiebt die Menge von 17,36 % der injicirten Menge, die Knochen (die langen Röhrenknochen) 0,78 % der injicirten Menge, was auf das Gewicht der Trockensubstanz der Knochen berechnet 0,0175 % ausmacht, die Musculatur der Vorder- und Hinterbeine 0,277 % der injicirten Menge und 0,00082 % ihres eigenen Gewichts, die Leber 0,96 % der injicirten Menge und 0,0106 % des Eigengewichts, die Nieren 0,18 % der injicirten Menge und 0,0034 % des Eigengewichts, die Milz 0,014 % der injicirten Menge und 0,00125 % des Eigengewichts, die Haut (Haare und Fell) endlich 0,0055 % der injicirten Menge und 0,000013 % des Eigengewichts. In den Lungen und im Herzen liess sich keine Spur Wolfram auffinden. Der Rest der Katze wurde endlich auch zerstört und ergab Alles in Allem 12,5 % der injicirten Menge. Es liessen sich somit über 62 % der injicirten Menge des Giftes wieder auffinden; die fehlenden 38 % sind auf die Ausscheidung während des Lebens und auf die Wahrscheinlichkeitsfehler zu beziehen. Dass in den Ausscheidungen stets Wolfram nachzuweisen ist, beweisen uns die folgenden Versuche.

Versuch 107.

Harnanalysen.

1. Bei der Section des Frosches A von Versuch 36 wird etwas Harn in der Harnblase aufgefunden und zerstört, aber ohne eine Spur von Wolfram zu entdecken, was vielleicht durch diese kleine Menge Substanz, welche der Untersuchung unterworfen wurde, zu erklären ist.

2. Der Harn der Frösche A, B und C vom Versuch 38 wird von 2×24 Stunden gesammelt und theils auf Eiweiss, theils auf Zucker und theils auf Wolfram untersucht. Während Eiweiss in minimalen Mengen, Zucker gar nicht nachzuweisen war, liess sich Wolfram leicht und in relativ beträchtlicher Menge nachweisen.

3. Der ganze Koth und Harn der Ratte von Versuch 57 wird zerstört. In den 23 ccm Niederschlaglösung lässt sich Wolfram in der enormen Menge von 57,5 mg nachweisen. Da die Injectionsmenge im Ganzen 100 mg betrug, so finden wir in dem Koth und Harn 57,5 % davon wieder, was auf das Gewicht des Kothes berechnet 0,68 % desselben ausmacht.

4. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 72 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: kein Zucker, wenig Eiweiss, aber beträchtliche Mengen Wolfram.

5. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 73 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Dasselbe Resultat wie eben angegeben wurde.

6. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 62 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: ziemlich viel Eiweiss und Wolfram, kein Zucker.

7. Bei der Section des Kaninchens von Versuch 62 wird in der Harnblase 7 ccm Harn gefunden und auf Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: viel Wolfram, kein Zucker.

8. Der während des Lebens gesammelte Harn des Kaninchens vom Versuch 62 wird zerstört und quantitativ auf Wolfram untersucht. In den 80 ccm des untersuchten Harns finden wir 1 mg Wolframoxyd, was auf die injicirte Menge berechnet 0,2087 % derselben ausmacht.

Versuch 108.

Kothanalysen.

Ausser der einen, bei den Harnanalysen geschilderten Kothanalyse wurden noch drei gemacht.

1. Im Koth des Frosches von Versuch 38 lässt sich Wolfram in grossen Mengen nachweisen.

2. Die während der Vergiftung erfolgenden Ausleerungen des Frosches B von Versuch 34 werden zerstört und auf Wolfram untersucht; es lassen sich dort 3 % der injicirten Menge auffinden.

3. Etwas vom Stuhle der Katze von Versuch 75 wird auf Wolfram untersucht und schon in einem Achtel der ganzen genommenen Menge das Metall reichlich aufgefunden.

Versuch 109.

Erbrochenes.

1. Etwas vom Erbrochenen der Katze vom Versuch 75 wird auf Wolfram untersucht; es lässt sich schon in $^1/_{18}$ Theil der genommenen Menge ziemlich viel Wolfram nachweisen.

2. Es wird etwas vom Erbrochenen der Katze vom Versuch 76 auf Wolfram untersucht, und in $^1/_{15}$ Theil der genommenen Menge Metall in grossen Massen aufgefunden.

Versuch 110.

Blutanalysen.

Ausser der im Versuch 105 geschilderten Blutanalyse, wo wir 30 % der einer Katze injicirten Menge von Wolfram aufgefunden haben, wurden noch drei ausgeführt.

1. Es wird das Blut des durchspülten Frosches vom Versuch 37 zerstört und auf Wolfram untersucht. Es wird dort 12,8 % des injicirten Giftes entdeckt.

2. Es wird das Blut mit der Spülflüssigkeit des Frosches C vom Versuch 38 (130 g Flüssigkeit, von denen 1,5 g das reine Blut ausmacht) zerstört und auf Wolfram untersucht. Es lässt sich dort 10,26 % der Injectionsmenge nachweisen oder 0,21 % des Blutgewichts.

3. Blut und Spülflüssigkeit vom durchspülten Kaninchen von Versuch 61 werden verdampft und der Trockenrückstand von 40 g zerstört. Es werden 27,69 % der injicirten Wolframmenge wieder aufgefunden.

Versuch 111.

Intestinaltractus.

1. Der ganze Darmtractus sammt Inhalt vom Frosch C des Versuches 40 wird zerstört; es lassen sich darin 5,6 % der injicirten Wolframmenge nachweisen.

2. Ausser dem in Versuch 106 untersuchten Darmtractus sammt Inhalt, wo wir 17,36 % der injicirten Wolframmenge gefunden haben, führe ich noch die Analyse des Darmtractus mit Inhalt des mit reinen Metallwolframpillen gefütterten Hahnes vom Versuch 91 an. Im Inhalt, der gesondert untersucht wurde, wurden 1250 mg Wolfram nachgewiesen, was auf das Gewicht des Inhalts berechnet 1,25 %, und von der injicirten Menge 40,75 % ausmacht. In der aber von dem ganzen Intestinaltractus abgekratzten Mucosa liess sich keine Spur von Wolfram nachweisen.

3. Es wird vom Frosch B des Versuchs 40 der Darmtractus ohne Inhalt zerstört. Es wird darin 3,9 % der injicirten Menge des Metalls aufgefunden.

4. Es wird der Darmtractus ohne Inhalt vom durchspülten Kaninchen vom Versuch 61 zerstört und dort 15,4 % der injicirten Metallmenge aufgefunden, was auf das Gewicht des Darmtractus berechnet 0,12 % ausmacht.

5. Es wird das Kaninchen vom Versuch 40 durchspült, der entblutete Darmtractus abgekratzt und die abgekratzte Mucosa zerstört und auf Wolfram untersucht. Trotz der geringen, täglich eingereichten Dosis von 12 mg pro Kilo lässt sich doch in der Mucosa 0,36 mg auffinden, was 0,01 % des Gewichts der trockenen Mucosa ausmacht.

6. Ebenso wird die Magendarmmucosa des Kaninchens vom Versuch 73 untersucht; es findet sich eine Menge von 1 mg Wolframoxyd, was auf die Trockensubstanz der Mucosa berechnet 0,01 % ausmacht.

7. Ebenso wird der Darmtractus der Katze vom Versuch 96 behandelt, und die abgekratzte Mucosa lässt nur 1,75 % der injicirten Menge oder 0,59 % des Eigengewichts der getrockneten Mucosa an Wolfram nachweisen. Dieser geringe Gehalt ist durch die relativ geringe Dauer des Versuchs zu erklären, in welcher das Wolfram noch nicht zur Ausscheidung durch den Darm gelangen konnte.

8. Dasselbe sehen wir auch bei der Analyse der Darmmucosa der Katze vom Versuch 95, wo sich 1,65 % der injicirten Wolframmenge wieder finden liess, d. h. 0,65 % der Trockensubstanz der Mucosa, was wohl auf die gleiche Ursache wie im eben geschilderten Falle zu beziehen ist.

Versuch 112.

Leber.

Die drei nicht entbluteten Lebern der Frösche A, B und C des Versuches 33 werden zusammen zerstört. Es wird darin 6 mg Wolfram nachgewiesen; auf jede der drei Lebern kommen ungefähr 2 mg Gift, was 2 % der injicirten Menge ausmacht.

2. Die entblutete Leber des durchspülten Frosches vom Versuch 37 enthält dagegen nur 0,9 % der injicirten Wolframmenge, welcher Werth mit dem vom Versuch 106 fast vollständig zusammenfällt.

3. Die entblutete Leber einer Ratte (Versuch 50) wird zerstört; die Menge des gefundenen Wolframs beträgt 0,98 % der injicirten Menge oder 0,006 % des Lebergewichts.

4. Die entblutete Leber eines chronisch per os vergifteten Kaninchens (Versuch 73) liess keine Spur von Wolfram nachweisen.

5. Ich fand dagegen in der Leber eines durchspülten Kaninchens (Versuch 61) 1,15 % der injicirten Wolframmenge, was aber auf das Gewicht der überaus schweren Leber berechnet in diesem Falle nur 0,001 % ausmacht.

6. Sehr natürlich war es, dass ich in der entbluteten Leber der durchspülten Katze von Versuch 96 (intravenöse Injection) nur 0,06 % der injicirten Wolframmenge nachweisen konnte, was auf das Gewicht der Leber berechnet 0,0002 % ausmacht (Versuch 95).

7. Bei der anderen Katze, bei welcher die intravenöse Injection gemacht wurde, enthielt die Leber noch weniger Wolfram, und zwar nur 0,045 % der injicirten Menge, was auf das Gewicht der Leber berechnet 0,0001 % ausmacht.

8. Bei dem mit reinem Wolframmetall gefütterten Hahn (Versuch 94) konnte ich natürlich keine Spur Wolfram in der entbluteten Leber entdecken.

Versuch 113.

Nieren.

1. In den 3 Paar Nieren der Frösche A, B und C des Versuchs 33 konnte ich 12 % der allen dreien zusammengenommen injicirten Menge auffinden, was für jede einzelne Niere 2 % ausmacht. Diese grosse Menge ist darauf zu beziehen, dass die Nieren mit Blut gefüllt waren.

2. Fast denselben Procentgehalt, nämlich 1,76 % der injicirten Menge, fand ich in den nicht entbluteten Nieren der Frösche A und B vom Versuch 36.

3. Sobald ein Thier durchspült wurde, wie z. B. der Frosch vom Versuch 37, so fand ich in der Niere nur 0,15 % der Injectionsmenge.

4. In der Niere einer entbluteten durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich sogar nicht mehr als 0,09 % wieder, was auf das Gewicht der Niere berechnet nur 0,003 % ausmacht.

5. In der Niere des chronisch per os vergifteten Kaninchens vom Versuch 73 fand sich keine Spur des Giftes.

6. In der Niere eines acut vergifteten Kaninchens (Versuch 61) konnte ich dagegen die Menge von 0,19 % auffinden, was wohl mit der im Versuch 106 gefundenen Menge von 0,18 % am besten zusammenpasst.

7. In den Nieren des mit Metall gefütterten Hahnes (Versuch 94) konnte, wie leicht verständlich, keine Spur des Giftes nachgewiesen werden.

Versuch 114.

Knochen.

Zu den Versuchen wurden ausschliesslich die langen Röhrenknochen der Extremitäten benutzt; nachdem sie von den Sehnen und der Musculatur gereinigt und vollständig getrocknet worden waren, wurden sie zerstört.

1. In den Knochen des nicht entbluteten Frosches A von Versuch 35 wird 2 % der injicirten Giftmenge aufgefunden.

2. In den Knochen eines entbluteten Frosches dagegen waren es nur 0,95 % der injicirten Wolframmenge, die nachgewiesen werden konnten, was auf das Gewicht der trockenen Knochen berechnet 0,01 % ausmacht.

3. Bei der Ratte vom Versuch 50 wird in den entbluteten Knochen 0,78 % der injicirten Menge gefunden, was etwa 0,02 % des Knochengewichts ausmacht.

4. Bei dem chronisch vergifteten Kaninchen vom Versuch 72 fand ich in den speciell sorgfältig ausgespülten entbluteten Knochen 3,24 % der Trockensubstanz des Knochens aus Gift bestehend; absolut berechnet betrug die gefundene Menge im Ganzen 1071,43 mg.

5. Bei dem per os chronisch vergifteten Kaninchen (Versuch 73) enthielten die entbluteten Knochen 2,25 % der Trockensubstanz an Wolfram.

Es scheint somit das Knochensystem eine der Hauptstätten zu sein, in welchen sich das Wolfram findet und bei chronischen Vergiftungen geradezu aufspeichert.

Versuch 115.

Muskeln.

Bei allen Versuchen wurden nur die Extremitätenmuskeln benutzt, und zwar wurden sie theils entblutet, theils mit ihrem Blute zerstört und auf Wolfram untersucht.

1. Die nicht entbluteten Muskeln des Frosches A vom Versuch 35 erwiesen sich als 1,2 % der injicirten Giftmenge enthaltend.

2. Sobald die Muskeln aber entblutet waren, wie z. B. beim Frosch vom Versuch 37, konnte ich in ihnen nicht mehr als 0,4 % der injicirten Giftmenge auffinden.

3. In den Muskeln einer ebenfalls durchspülten Ratte wurden

0,32% der injicirten Giftmenge wiedergefunden, was auf die frische Substanz der Muskeln berechnet 0,002% ausmacht.

4. In den Muskeln der durchspülten Katze von Versuch 74 fand ich 0,28% der injicirten Menge, was auf die Muskelsubstanz der Katze berechnet 0,0008% ausmacht.

Versuch 116.

Centralnervensystem.

1. Es wird die Wirbelsäule und der Schädel mit dem Centralnervensystem vom Frosch A vom Versuch 35 zerstört und darin 2,8% der injicirten Giftmenge gefunden, was nicht nur auf das Centralnervensystem, sondern auch auf die umgebende Knochenkapsel und das darin enthaltene Blut zu beziehen ist.

2. Es wird das Kaninchen vom Versuch 63 von der Carotis aus durchspült und das entblutete Gehirn und Rückenmark allein der Zerstörung preisgegeben. Es war aber nicht möglich, auch nur die kleinste Spur vom Gifte im Gehirn nachzuweisen.

Versuch 117.

Haut.

Die Haut wurde, ohne entblutet zu sein, der Zerstörung unterworfen, da die Entblutung derselben nicht leicht zu erzielen war.

1. Die Haut des Frosches C vom Versuch 38 wird zerstört und auf Wolfram untersucht. Die Menge desselben beträgt 0,0016% der injicirten Giftmenge, was auf das Gewicht der Froschhaut berechnet 0,00005% ausmacht.

2. Die Haut des recht grossen Frosches B vom Versuch 39 enthielt viel mehr, nämlich 0,0042 der eingespritzten Menge, was auf das Gewicht der Froschhaut berechnet doch nur 0,0018 derselben ausmacht.

3. In der Haut einer durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich 0,0033% des Giftes, was auf das Gewicht der Haut berechnet 0,0012% derselben beträgt.

4. In der Haut einer durchspülten Katze (Versuch 74) sammt Haaren fand ich 0,0055% der injicirten Menge, was 0,000013% des Felles ausmacht.

Versuch 118.

Milz.

1. In der Milz einer entbluteten durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich 0,002% der injicirten Menge (oder 0,0002% des Milzgewichts) wieder.

2. In der Milz einer entbluteten Katze (Versuch 74) konnte ich sogar 0,014% der injicirten Giftmenge nachweisen, was auf das Gewicht der Milz berechnet 0,0012% ausmacht.

Versuch 119.

Lungen und Herz.

Die 2 Mal ausgeführte Analyse der Lungen und die einmalige Analyse des Herzens ergab vollständig negative Resultate; man konnte in diesen Organen keine Spur von Gift entdecken.

VI. Ergebnisse.

Wir können, so meine ich, aus den eben geschilderten zahlreichen und mühseligen Analysen über **Resorption, Ausscheidung und Verbleib** des Wolframs im Organismus folgende Schlüsse ziehen:

1. Am reichlichsten wird das Wolfram selbst bei subcutaner Application durch die Darmdrüsen in den Koth ausgeschieden, wo ich bisweilen bis über 40 % der subcutan injicirten Menge wieder fand. Bei brechfähigen Thieren ist auch das Erbrechen ein Mittel zur Ausscheidung des irgendwie einverleibten Giftes, da im Erbrochenen stets viel Wolfram zu finden ist. Viel weniger, aber doch ausnahmslos, findet sich Wolfram im Harn. Die gleichzeitig ausgeführten Analysen des Harns auf Eiweiss ergaben stets eine unbeträchtliche Albuminurie, was mit der leichten parenchymatösen Nephritis der Thiere sich in Einklang bringen lässt. Was die Zuckeranalysen anbetrifft, so fielen sie stets negativ aus, so dass unsere Vermuthung, das Wolfram werde bei seiner chemischen Verwandtschaft mit Uran auch einen Diabetes mellitus herbeiführen, als falsch bezeichnet werden muss.

2. Von der nicht ausgeschiedenen Wolframmenge finden wir den Haupttheil im circulirenden Blut, mag das Wolfram subcutan oder intravenös injicirt worden sein. Die Quantität des im Blute circulirenden Wolframsalzes ist desto grösser, je weniger Zeit das Thier nach der Vergiftung gelebt hatte, d. h. je weniger das vergiftete Blut die Organe und Gewebe durchströmt hatte. Das Mittel der im Blute circulirenden Giftmengen lässt sich auf 20,2 % der Injectionsmenge berechnen, was im Mittel 0,19 % des Trockengewichts des Blutes ausmacht. Beim Durchströmen der Organe geht das Gift nur langsam aus dem Blute der betreffenden Organe in die Organgewebe selbst über. So fanden wir durchweg, dass die nicht entbluteten Organe unverhältnissmässig viel mehr Wolfram enthielten als die entbluteten; so ergaben die nicht entbluteten Intestina im Mittel 11,48 %, die Leber 2 %, die Nieren 1,88 %, die Knochen 2 % und die Muskeln 1,2 % der Injectionsmenge, was um Vieles die Procentmengen übertrifft, welche man bei Verarbeitung der entbluteten Organe findet.

3. Als Hauptstätte der wenn auch nur zeitweisen Ablagerung des Giftes dient die Schleimhaut des Darmes, in der wir im Mittel 9,6 % der Injectionsmenge wiedergefunden haben,

was bis 0,1 % des frischen Darmgewichts im Mittel ausmacht. Es scheidet sich also das Gift aus dem Blute nach der intravenösen oder subcutanen Injection durch die Darmzotten und Darmgefässe auf die Darmschleimhautoberfläche aus und geht grösstentheils mit dem Koth, wie wir gesehen haben, fort. Ein Theil aber bleibt in der von Blut befreiten Darmschleimhaut auch beim sorgfältigsten Ausspülen zurück, da er eben einen integrirenden Bestandtheil der Zellen bildet. Dieser betrug in unseren Analysen 0,6 % der Trockensubstanz der Mucosa. Diese Ausscheidung aus dem Blute durch die Darmschleimhaut erfolgt ziemlich schnell, da wir bei den Versuchen mit intravenöser Injection schon nach einer Stunde beträchtliche Mengen Wolfram in der abgekratzten entbluteten Mucosa fanden, nämlich bis zu 0,1 % des Gewichtes der Mucosa. Diese Ausscheidung erfolgt bei chronischer subcutaner Vergiftung allmählig, aber ununterbrochen, und ihr ist es zuzuschreiben, dass unsere chronischen Vergiftungsversuche häufig relativ symptomlos verliefen. — Die Magenschleimhaut verhält sich der des Darmes in jeder Beziehung ähnlich.

4. Als zweite Hauptstätte für die Ablagerung des Giftes dienen die Knochen, wo der Blutstrom naturgemäss ein langsamer ist und die giftigen Substanzen sich daher bequem ablagern können. Im Mittel beträgt die in den Knochen aufgefundene Giftmenge bis 0,86 % der Injectionsmenge, was auf die Trockensubstanz der Knochen berechnet im Mittel 0,19 % ausmacht. Ja, es können im Knochen bei chronischer Vergiftung enorme Mengen von Wolfram aufgespeichert werden, da das dort einmal abgelagerte Gift nicht so stark wieder weggeschwemmt werden kann. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, dass wir bei unseren chronisch vergifteten Thieren im Mittel bis 2,5 % der Trockensubstanz der Knochen aus Wolfram bestehend fanden.

5. Weiter dient auch die Leber als Depôt, wo das Blut beim langsameren Durchströmen ziemlich grosse Mengen Gift deponirt. So beträgt im Mittel die in der Leber aufgefundene Wolframmenge 0,8 % der Injectionsmenge, was im Mittel 0,0036 % des frischen Lebergewichts ausmacht.

6. Nach der Leber kommt die Musculatur, wo das Gift schon viel weniger deponirt wird; es betrug nämlich im Mittel die deponirte Menge 0,3 % der Injectionsmenge, was auf das Gewicht der Muskeln berechnet im Mittel ungefähr 0,001 % derselben ausmacht.

7. Entsprechend der relativen geringeren Ausscheidung des Wolframs im Harn finden wir auch in den Nieren nicht besonders viel Wolfram. Es betrug im Mittel die dort aufgefundene Menge 0,1 % des injicirten Wolframs, was auf das Gewicht der Nieren berechnet 0,003 % ausmacht.

8. Ein Organ, wo sich das Blut ebenfalls staut und der Blutstrom relativ verlangsamt wird, ist die Milz, und daher ist auch sie ein Depôt für Wolframablagerung, und zwar finden wir dort im Mittel 0,008 % der Injectionsmenge, was auf das Gewicht der Milz berechnet 0,0007 ausmacht.

9. Als eine seltene, aber doch nicht das erste Mal als solche aufgefundene Stätte für Giftausscheidung, dient die Haut auch für

Wolfram, wohl aber in sehr geringem Masse. Die Menge der in der Haut aufgefundenen Injectionsmenge betrug im Mittel 0,0036 %, was auf das Gewicht der Haut berechnet im Mittel 0,00036 % ausmacht.

10. Durch die Magendarmschleimhaut wird das Gift fast gar nicht oder nur sehr schwer resorbirt, denn bei dem per os gefütterten Kaninchen konnten wir weder in der Leber, noch in den Nieren eine Spur von Gift entdecken. Wahrscheinlich gehört Wolfram zu den Giften, die durch die unverletzte Schleimhaut des Intestinaltractus gar nicht, vielleicht aber durch die verletzte oder entzündete wenigstens etwas resorbirt werden.

11. Was die Resorption und die Schädlichkeit des freien Wolframs als Metall anbetrifft, so hat unser Versuch mit dem Hahn zur Genüge gezeigt, dass es weder schädlich noch in den geringsten Mengen resorbirbar ist, da weder in der Leber, noch in den Nieren, noch in der Mucosa selbst eine Spur Wolfram aufzufinden war; die ganze Menge des verfütterten Metalls blieb im Darminhalt und wäre wahrscheinlich im ausgeschiedenen Koth quantitativ wieder zu finden gewesen, und zwar ohne vorher resorbirt gewesen zu sein.

Wenn wir jetzt das **Wolfram mit anderen Metallen vergleichen**, so müssen wir vor Allem aussagen, dass das Wolfram in der Praxis des Lebens zu den relativ wenig giftigen Metallen gehört, namentlich weil seine Resorbirbarkeit durch unverletzte Schleimhäute fast unmöglich ist. Aber auch wenn wir es selbst subcutan einspritzen, gehört es zu den nur wenig giftigen. So sehen wir, dass seine letalen Dosen bei subcutaner Injection viel grösser als die des chemisch so verwandten Urans sind; während bei Uran die letale Dosis für Kaninchen 1 mg, für Hunde 2 mg, für Katzen 0,5 mg, für Ratten 5 mg und für Vögel 49 mg beträgt, sind die letalen Dosen des Wolframs für dieselben Thierarten 55 mg, 99 mg, 1489 mg, 426 mg und 310 mg, also 50 bis über 100 Mal grösser.

In dieselbe chemische Gruppe wie Wolfram und Uran gehört ferner das Chrom. Nach den Untersuchungen von Pander[1]) beträgt bei subcutaner Einspritzung pro Kilo Warmblüter die letale Dose von Chromoxydsalzen 500—3000 mg, von Chromatsalzen aber 5—30 mg, d. h. gerade 100 Mal weniger. Die wolframsauren Salze stehen also gerade zwischen den chromsauren und Chromoxydsalzen. Während aber nach Pander das Chrom den Körper hauptsächlich durch die Nieren verlässt, wird das Wolfram hauptsächlich durch den Darm ausgeschieden und nähert sich in dieser Beziehung dem von Kobert[2]) und von Joseph Cahn[3]) untersuchten Mangan: Mangan und Wolfram werden von der intacten Magendarmschleimhaut gar nicht aufgenommen, wohl aber bei subcutaner Einführung durch dieselbe schnell

[1]) Diese Arbeiten Bd. **2**, p. 26.

[2]) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. **16**, 1883, p. 361.

[3]) Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Ibidem Bd. **18**, 1884, p. 129.

zum grössten Theile wieder ausgeschieden. Ein nur geringer Theil beider Metalle verlässt den Körper durch die Niere und kann diese dabei krank machen. Bei der Ausscheidung durch die Darmschleimhaut kann beim Mangan jede Spur entzündlicher Reizung des Darmtractus ausbleiben, während beim Wolfram diese entzündliche Reizung nie vermisst wird und oft genug die schwerste Dysenterie vortäuscht. Diese starke Irritation der Intestinalmucosa kommt auch dem Chrom zu, trotzdem die Hauptmenge dieses Metalls durch die Niere den Körper verlässt.

Die Eigenthümlichkeit, Diabetes zu machen, besitzt weder Chrom, noch Mangan, noch Wolfram, sondern nur Uran. Ob das Molybdän sie besitzt, werden weitere Untersuchungen unseres Laboratoriums darthun.

Ob die Eigenschaft, in den Knochen abgelagert zu werden, von den genannten Metallen ausser dem Wolfram noch anderen zukommt, ist leider noch ununtersucht. Ueberhaupt ist die Prüfung der „organodepositorischen" Eigenschaften der Metallgifte einstweilen nur für wenige Metalle erst ausgeführt worden, d. h. wir besitzen genauere Angaben nur über den Verbleib von Arsen, Quecksilber und Blei im Organismus. Ich will von den hierher gehörigen Arbeiten namentlich eine erwähnen: Prévost[1]) ist es gelungen, Bleispuren nicht nur in allen von mir als Wolfram nachgewiesenen Depositionsstellen aufzufinden, sondern auch in dem Nervengewebe, den Geschlechtstheilen, ja in den Embryonen der vergifteten Thiere und sogar einmal in einem Tumor (Ovarialkystom) nachzuweisen. Ernst Ludwig hat mit Sicherheit Arsenspuren in der Haut und in den Knochen entdeckt, und Oscar Schmidt[2]) hat das Quecksilber in allen Secreten und fast allen Körpergeweben gefunden. Die Thatsache, dass die nach Hermann Köhler als organodepositorisch bezeichneten Metallgifte noch nicht genau auf den Verbleib des Giftes im Organismus untersucht worden sind, ist zum Theil dem Umstande zuzuschreiben, dass nicht alle Metalle sich leicht im Organismus nachweisen lassen, da sie mit organischen Stoffen Verbindungen eingehen, in denen die Metalle nicht durch ihre gewöhnlichen Reactionen nachgewiesen werden können. So unterscheidet Prévost zwischen einem Theile Blei, welcher nach den gewöhnlichen Methoden, d. h. mit Schwefelwasserstoff, Schwefelsäure etc. nachgewiesen werden kann, und einem anderen, der nicht auf die gewöhnliche Art nachgewiesen wird, da hier das Blei complicirte organische Verbindungen eingegangen ist. Er giebt die Möglichkeit zu, dass Spuren des Giftes solche Verbindungen eingegangen sind, die durch die gegenwärtigen chemischen Mittel überhaupt gar nicht nachgewiesen werden können, wofern man von der Veraschung absieht. Es ist bekannt, dass diese Angabe auch vom Eisen gilt. Wenn wir nun das Wolfram als organodepositorisches Gift mit den anderen genannten Metallen vergleichen wollen, so fühle mich ich fast

---

[1]) Prévost et Paul Binet, Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine. Revue médicale de la Suisse romande. Genève 1889.

[2]) Beitrag zur Frage der Elimination des Quecksilbers aus dem Körper mit besonderer Berücksichtigung des Speichels. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

veranlasst, mit aller Reserve den Satz auszusprechen: Je festere Verbindungen mit den organischen Stoffen des Organismus ein Element unserer Metallgruppe liefert, desto giftiger muss es sein, und desto schwerer ist es, seine Anwesenheit im Gewebe zu constatiren, da es nicht mehr durch gewöhnliche chemische Mittel nachgewiesen werden kann. Wolfram geht mit organischen Stoffen keine festen Verbindungen ein, und daher lässt es sich überall so relativ leicht auffinden; Uran dagegen ist eines der besten Fällungsmittel für Eiweissstoffe und ist daher enorm giftig und schwer nachzuweisen.

Die **Symptomatologie** der Vergiftung durch Wolfram ist der Schwermetalle im Allgemeinen sehr ähnlich. Das Vergiftungsbild beginnt mit Apathie und Mattigkeit, die bald einer mehr weniger starken Nausea Platz machen, welche bei brechunfähigen Thieren bis zu Krämpfen sich steigert, bei brechfähigen aber mit dem Beginn der heftigen Brechanfälle aufhört. Das Erbrechen ist bei letzteren unaufhörlich und führt zu Gefässzerreissungen der Magenmucosa und reichlichen Blutentleerungen im Erbrochenen. Dies Erbrechen scheint durch periphere Reizung der Magenschleimhaut durch das sich auf die Oberfläche der Schleimhaut ausscheidende Wolfram hervorgerufen zu werden. Dieselbe Ursache führt im Darm zu abnorm starker Peristaltik und zu unaufhörlichen Durchfällen, die anfangs nur schleimig, später aber in Folge von Gefässzerreissungen blutuntermischt sind. So viel über die Symptome von Seiten des Intestinaltractus; eine andere Gruppe von Symptomen betrifft das Nervensystem und äussert sich in Krämpfen, Opisthotonus, die bei brechunfähigen Thieren dem Tode vorangehen, anderseits bei brechfähigen in Paresen, Lähmungen und einem „langsamen Versiegen aller Lebensfunctionen“ nach der richtigen Bemerkung Marti's.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen erstrecken sich ausschliesslich auf den Magendarmtractus, wo sie sich meistens in Form einer diphtheritischen Dysenterie äussern, und auf die Nieren, wo sich ausser ausgedehnten zahlreichen Hämorrhagien in Folge von Gefässzerreissungen eine leichte parenchymatöse Nephritis zu finden pflegt.

Es wäre wohl sehr schön, wenn wir die Elemente, wie sie Lothar Meyer und Mendelejew nach ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften gruppirt haben, ebenso auch nach ihren physiologischen gruppiren könnten, so dass wir eventuell selbst das Symptombild noch unentdeckter Gifte vorher ausmalen könnten. Dazu sind wir aber zur Zeit noch absolut nicht im Stande; ich muss mich vielmehr begnügen, das Wolfram zwischen Chrom und Mangan zu stellen.

Ob das Wolfram jemals zu ernstlichen industriellen Vergiftungen führen wird, scheint mir zweifelhaft; jedenfalls aber wird Vorsicht beim Hantiren mit wolframsauren Salzen nichts schaden.

Irgend welchen Anlass, die Wolframsalze zu therapeutischer Verwendung vorzuschlagen, hat die vorliegende Untersuchung nicht gegeben.

III.

Ueber die Wirkungen der Urechites suberecta.

Von

Michael Minkiewicz aus Kiew.

I. Historisches und Botanisches.

Bei der grossen Bedeutung, welche die Classe der Apocynaceen für die Toxikologie hat, dürfte es nicht ohne Interesse sein, auch der nachstehenden Untersuchung, welche sich mit einem noch wenig bekannten Vertreter dieser Classe beschäftigt, einige Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Der zur Untergruppe der Echiteae gehörige westindische Klammerstrauch erhielt von Grisebach den Namen Echites Neriandra, während Müller-Argau ihn mit dem jetzt üblichen Namen Urechites suberecta benannte. Den Ausdruck echites benutzte schon Plinius (hist. nat. 24, 89) für eine sich schlangenartig (ἔχις = Natter) windende Pflanze. Unsere sich ebenfalls als Schlingpflanze um andere Gewächse windende Species ist in Südamerika, Westindien und besonders auf Jamaica einheimisch. Man trifft sie am häufigsten in den trockenen Landstrichen dieser Gegenden an. Sie trägt dunkelgrüne ovale, etwas zugespitzte Blätter, die ganzrandig und genervt, gestielt und gegenständig am Stengel sitzen, und hat grosse gelbe Blumen, die sogen. Savanablumen. Sowohl die Blumen als auch die grünen Theile der Pflanze haben einen intensiv bitteren Geschmack und rufen auf der Schleimhaut des Mundes ein Gefühl des Geschwollenseins hervor. Der Staub der getrockneten Blätter bewirkt heftiges Niesen.

Die hochgradige Giftigkeit der Pflanze ist den Einheimischen, die sie Nachtschatten nennen, seit langer Zeit bekannt, und die Pflanze soll von ihnen oft in verbrecherischer Absicht gebraucht worden sein. Dazu stimmt die Angabe von Holmes[1]), dass kein Eingeborner Javas mit einem seiner Landsleute gehe, wenn er wisse, dass dieser Blätter von Urechites bei sich trage. Rosenthal[2]) giebt an, dass

[1]) Pharmac. Ztg. 1890, Nr. 44, p. 337.
[2]) Rosenthal, Synopis plantarum diaphoricarum. Erlangen 1862, p. 372.

einige Indianerstämme den Milchsaft der Pflanze zur Darstellung des Wooraragiftes mit verwenden sollen.

Ueber die Art und Weise, wie die in der Urechites enthaltenen giftigen Substanzen auf den Organismus einwirken, war bis vor wenigen Jahren so gut wie nichts bekannt. In den botanischen Werken, in welchen die Pflanze beschrieben wird, findet man gewöhnlich nur die kurze Angabe, dass die Pflanze überhaupt giftig ist, so bei Olav Schwartz[1]) am Schlusse der Beschreibung „Equis pecoribusve venenata fertur", bei Persoon[2]) „Succus lacteus venenatus", ebenso bei Grisebach[3]) und Anderen.

Erst im October 1880 prüfte Prof. Isaac Ott[4]) in Philadelphia Urechites suberecta auf ihre physiologische Wirkung, und legte seine Resultate in der Therapeutic Gazette in dem Artikel „The physiological action of Urechites suberecta" nieder, nachdem vorher J. J. Bowrey[5]) die Pflanze chemisch untersucht hatte. Im Jahre 1885 veröffentlichte Vowinckel[6]) eine weitere Abhandlung „Ueber die Einwirkung der Urechites suberecta auf den thierischen Organismus". Dies ist meines Wissens die ganze Literatur, welche über die Wirkungsweise der Pflanze existirt.

Da die Resultate der obengenannten Forscher in vielen Punkten divergiren und manches unerklärt lassen, so folge ich der Aufforderung Prof. Kobert's, die Pflanze einer neuen pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen und setzte mir als Ziel meiner Arbeit, die Versuche meiner Vorgänger mit reinen Substanzen zu controliren, für die dunklen Punkte wo möglich eine Erklärung zu suchen und endlich die therapeutische Anwendbarkeit der Pflanze zu prüfen.

Das Material zu meinen Untersuchungen war Herrn Prof. Kobert von der bekannten Firma Parke Davis und Comp. in Detroit gütigst zur Verfügung gestellt worden, wofür ihr hierdurch mein verbindlichster Dank ausgesprochen wird. Auf Wunsch dieser Firma ist ein kurzer Bericht über die nachstehende Untersuchung in der Therapeutic Gazette[7]) veröffentlicht worden.

II. Chemisches.

Im Jahresbericht[8]) für die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, den ich in Ermanglung der Originalarbeit

[1]) Olav Schwartz, Observ. botanic. Erlangen 1791.
[2]) C. H. Persoon, Synopis plantarum. Paris 1805.
[3]) Grisebach, Catal. plantarum. Lipsiae 1866.
[4]) Ott, Therapeutic Gazette 1880, October.
[5]) Bowrey, Journal of the chem. Society Vol. **33,** 1878, p. 252.
[6]) W. Vowinckel, Diss. inaug. Berlin 1885, August.
[7]) Urechites suberecta, an experimental research by Dr. Minkiewicz, communicated by Professor R. Kobert. Ther. Gaz. Vol. **12,** 1888, p. 514.
[8]) Jahresbericht für die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, herausg. von Prof. Dragendorff. 13. Jahrg., 1878, p. 208.

Bowrey's benutzte, fand ich folgendes Referat, welches in ähnlicher Form sich auch in Just's botanischem Jahresbericht findet.

Bowrey isolirte aus den Urechitesblättern drei verschiedene, wirksame Substanzen, denen er die Namen Urechitin, Urechitoxin und amorphes Urechitoxin beilegte.

Das Urechitin erhielt er durch Ausziehen der lufttrockenen Blätter mit Alkohol als lange vierseitige Prismen, die in Wasser und verdünntem Weingeist schwer, in concentrirtem Alkohol dagegen, in Chloroform und Eisessig leicht, auch in Benzol, Aether und Amylalkohol löslich sind. Durch starke Säuren wird es in Urechitoxetin und Zucker gespalten. Das Urechitoxetin hat die Formel $C_{44}H_{58}O_6$ und ist ungiftig. Es krystallisirt gut.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Urechitin mit gelber Farbe, die langsam (bei Zusatz von Oxydationsmitteln aber rasch) in Roth und Purpur übergeht. Es ist noch bei einer Verdünnung von 1 : 40000 bitter und hat die Formel $C_{28}H_{42}O_8$. Wird Urechitin über 38° erwärmt, so geht es in Urechitoxetin über. Die Ausbeute an Urechitin aus den frischen Blättern betrug 0,48%.

Urechitoxin wird aus den bei 100° getrockneten Blättern isolirt. Es ist leichter in Wasser, Alkohol, Amylalkohol und Chloroform löslich als Urechitin, schwerer dagegen in Aether und Benzol. Auch diese Substanz ist glycosidisch, aber leichter zersetzlich und schwerer krystallisirbar als die vorige. Ihre Formel ist $C_{13}H_{20}O_5$.

Die dritte Substanz, das amorphe Urechitoxin, wird aus der Mutterlauge des vorigen, aber nicht rein dargestellt. In den meisten Eigenschaften entspricht es dem Urechitoxin.

Das ist alles, was ich über die chemischen Eigenschaften der Urechitessubstanzen zu finden vermochte; in den meisten Handbüchern wird der Substanzen gar nicht oder nur flüchtig Erwähnung gethan.

Als ich meine Arbeit übernahm, versuchte ich, so wie meine Vorgänger, bei meinen Thierexperimenten Decoct und Tinctur anzuwenden; bald jedoch musste ich diese Methode verlassen, da erstens die Möglichkeit einer genauen Dosirung fehlte, und zweitens es noch keineswegs nachgewiesen war, dass alle Urechitessubstanzen identische Wirkungen haben. Aus diesen Gründen schien mir der Versuch, die wirksamen Substanzen der Pflanze zu isoliren und sie möglichst rein darzustellen, angezeigt.

Da mir die Bowrey'sche Darstellungsmethode der Urechitesкörper nicht genau bekannt war und einige Vorversuche von Prof. Kobert gezeigt hatten, dass die wirksamen Stoffe unserer Droge sehr zersetzlich seien, so versuchte ich unter der bewährten Leitung von Prof. Dragendorff mir eine Methode selbst zu bilden. Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Prof. Dragendorff für die gütige Leitung meiner chemischen Untersuchungen bestens zu danken.

Ich stellte zunächst mit 3 Portionen der Pflanze Vorproben an.

Erste Portion: 100 g der feingepulverten Droge wurden in einem Glaskolben, mit 500 ccm 1%iger Schwefelsäure übergossen, circa 6 Stunden bei 30° R. digerirt. Das Filtrat, eine dunkelbraune, stark bitter schmeckende Flüssigkeit, wurde mit Soda bis zur alka-

lischen Reaction versetzt und nach der Reihe mit folgenden Lösungsmitteln im Verhältniss 5 : 1 ausgeschüttelt.

I. Petroläther.	Nach Verdunsten desselben bleibt kein Rückstand.
II. Benzin.	Nach Verdunsten desselben bleibt ein Rückstand, dessen Giftigkeit durch einen Froschversuch festgestellt wurde.
III. Chloroform.	Sehr unbedeutender Rückstand.
IV. Aether.	Fast kein Rückstand
V. Amylalkohol.	Der grösste Rückstand, auch giftig.

Sowohl der Benzin- als auch der Amylalkoholrückstand giebt mit Vanadinschwefelsäure (Bihydrat) kirschrothe Säumung, die allmählig braun wird. Mit Froehde'schem Reagens geben beide Rückstände eine prachtvolle kirschrothe Färbung, die allmählig an der Luft dunkelgrün wird.

Um mich zu überzeugen, ob man die Droge durch Wasser erschöpfen könne, wurden dieselben 100 g noch einmal mit 250 ccm 1%iger Schwefelsäure 12 Stunden digerirt und nachher noch 10 Mal mit destillirtem Wasser übergossen und jedesmal 12 Stunden bei circa 30° R. stehen gelassen. Es zeigte sich, dass, obgleich die vereinigten Colaturen keinen bitteren Geschmack mehr hatten, man dennoch durch nachheriges Auskochen der Droge mit Alkohol und Verdunsten desselben einen abermaligen Rückstand erhielt, der sowohl die oben genannte Reaction hatte, als auch giftige Eigenschaften aufwies.

Eine zweite Portion von 100 g feingepulverter Droge wurde mit 500 ccm 1%iger Natronlauge übergossen und bei 30° R. 6 Stunden digerirt. Die colirte Flüssigkeit, von dunkelbrauner Farbe mit bitterem Geschmack, wurde mit Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt und erst einige Mal mit Benzin, dann mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Der Benzinrückstand zeigte die oben erwähnte Farbenreaction und hatte giftige Eigenschaften, während der Amylalkoholrückstand weder das eine noch das andere zeigte.

Da nach Bowrey's Angabe die Urechiteskörper glycosidischer Natur sein sollten, so versuchte ich, sowohl den Benzin- als auch den Amylalkoholrückstand durch Kochen mit Säuren zu spalten und Zucker nachzuweisen. Während es beim Benzinkörper mir niemals gelang, eine Spaltung zu bewerkstelligen, einerlei, ob die Droge mit saurem oder alkalischem Wasser ausgezogen wurde, so fand ich im Gegensatze dazu ein sehr verschiedenes Verhalten des Amylalkoholrückstandes, je nachdem saures oder alkalisches Wasser zur Digestion benutzt wurde. Wurde nämlich die Ausziehung der Droge mit alkalischem Wasser bewerkstelligt, so war keine Spaltung möglich; wurde dagegen saures Wasser verwendet, so war die Spaltung und der Zuckernachweis sehr leicht.

Dies Verhalten führte mich zu der Annahme, dass ich erstens zwei verschiedene Körper extrahirt hatte, nämlich einen glycosidischen und einen nicht glycosidischen, die sich durch die beiden Lösungsmittel Benzin und Amylalkohol trennen lassen, und dass zweitens die glycosidische Substanz durch Natronlauge zersetzt wird.

Eine dritte Portion von 100 g der Droge wurde mit circa

500 ccm destillirten Wassers übergossen und etwa 1 Stunde vorsichtig gekocht. Die abgekochte dunkelbraune und stark bittere Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure versetzt und einige Male mit Benzin, dann mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Die beiden Rückstände zeigten, abgesehen davon, dass sie in grösserer Menge erhalten wurden, dasselbe Verhalten wie bei dem Auszuge mit saurem Wasser. Da bei der Ausschüttelung mit Benzin und Amylalkohol in diese Lösungsmittel aus dem Decocte ausser den giftigen Substanzen auch andere verunreinigende Stoffe, wie Chlorophyll und dergl., übergehen, so versuchte ich die Verunreinigungen durch Fällen mit Bleiessig zu beseitigen. Dabei zeigte es sich, dass bei Anwendung des neutralen essigsauren Bleies nur Spuren der wirksamen Substanzen in den Niederschlag mitgerissen werden, durch das basische essigsaure Blei dagegen recht viel.

Auf Grund dieser Vorprüfungen kam ich zu folgender Darstellungsweise: Die feingepulverte Droge wird mit destillirtem Wasser im Verhältniss 1 : 10 versetzt und ein paar Mal zu ½ Stunde bei gelindem Feuer abgekocht. Das abgepresste Decoct wird abgekühlt und mit überschüssigem neutralen essigsauren Blei gefällt. Das Filtrat, das schon eine viel hellere Farbe hat, wird mit Schwefelsäure übersättigt und dann ohne zu filtriren erst 6—7 Mal mit Benzin ausgeschüttelt, dann ein paar Mal mit Amylalkohol. Die beiden Lösungsmittel, die, nachdem sie von der wässerigen Flüssigkeit geschieden, etwas gelb gefärbt sind, werden abdestillirt und der Rest in parallelwandigen Glasgefässen zum Verdampfen aufgestellt.

Die abgekochte Droge wird getrocknet und mit starkem Alkohol übergossen; nach einigen Tagen wird die dunkelgrün gefärbte Tinctur durch gesättigte neutrale alkoholische Bleiacetatlösung gereinigt und aus dem klaren, hellen Filtrate das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Die vom Schwefelblei abfiltrirte, schwach gelb gefärbte Flüssigkeit wird verdunstet und liefert einen Rückstand, welcher gleiche Eigenschaften wie der durch Benzin isolirte Körper zeigte; in beiden Fällen war derselbe harzig, von gelber Farbe, hatte einen eigenthümlichen, vanilleartigen Geruch und intensiv bitteren Geschmack. Beim Erhitzen schmilzt er leicht, beim Erkalten wird er spröde und lässt sich leicht zu einem hellgrauen Pulver zerreiben. Er ist stickstofffrei, was man leicht durch die Lassaigne'sche Probe nachweisen kann, und spaltet sich nicht, wenn man ihn mit Säuren kocht. In Alkohol gelöst, reagirt er deutlich sauer. Er macht den Eindruck einer Harzsäure; ich schlage für ihn den Namen Urechitsäure vor. Er ist mit keiner der von Bowrey analysirten Substanzen identisch.

Der Amylalkoholrückstand ist von dunkelbrauner Farbe, hat einen eigenthümlich unangenehmen Geruch[1]) und bitteren Geschmack; erhitzt schmilzt er leicht; nach dem Erstarren lässt er sich nicht so leicht zu einem braunen Pulver pulverisiren wie der vorige, auch ballt er sich nach ein paar Tagen wieder zu einem Klumpen

[1]) Obgleich zur Ausschüttelung immer nur frisch destillirter Amylalkohol benutzt wurde, so kann der Geruch möglicherweise vom Ausschüttelungsmittel herrühren.

zusammen. In Soda löst sich dieser Körper mit brauner Farbe; setzt man zu einer solchen Lösung verdünnte Schwefelsäure hinzu, so entfärbt sie sich und wird etwas trübe. Kocht man diese Lösung eine Viertelstunde, so tritt unter Entwicklung eines eigenartigen ranzigen Geruchs eine Spaltung ein in Zucker und in einen anderen harzigen Körper, der sich leicht in Benzin löst und auch noch giftige Eigenschaften besitzt, aber in einem viel geringeren Masse. Setzt man bei der Zuckerprobe überschüssige Natronlauge hinzu, so färbt sich die Lösung wiederum stark braun. Lässt man den in Soda gelösten Körper längere Zeit stehen, so tritt gleichfalls eine Spaltung ein, aber der Zuckernachweis ist in diesem Falle unmöglich. Diese glycosidische Substanz wird, wenn sie in reinem oder schwach alkalischem Wasser gelöst wird, durch gesättigte Chlornatriumlösung gefällt und scheint zu der von Tanret[1]) aufgestellten Gruppe der Glycoside zu gehören, deren Repräsentanten das Digitaleïn, Convallamarin, Cedrin und nach Vulpius[2]) und Jukna[3]) auch das Condurangin sind. Ich will diese Substanz im Nachstehenden immer als Urechitglycosid bezeichnen, obgleich es höchst wahrscheinlich ist, dass sie mit dem Urechitoxin identisch ist. Eine Sicherheit darüber können erst Verbrennungsanalysen liefern, zu denen mir Substanz und Uebung fehlte.

Die Lösungsverhältnisse der beiden Substanzen sind folgende:

Lösungsmittel	Benzinrückstand: Urechitsäure	Amylalkoholrückstand: Urechitglycosid
Kaltes Wasser	unlöslich	fast unlöslich
Heisses Wasser	schwer löslich	ziemlich schwer löslich
Alkohol	leicht löslich	leicht löslich
Petroläther	schwer löslich	schwer löslich
Benzin	leicht löslich	sehr schwer löslich
Aether	löslich	sehr schwer löslich
Chloroform	leicht löslich	sehr schwer löslich
Amylalkohol	löslich	leicht löslich
Eisessig	theilweise löslich	löslich
Schwefelkohlenstoff . . .	theilweise löslich	löslich
Natronlauge	theilweise löslich	sehr leicht löslich

Nach der oben erwähnten Darstellungsmethode erhält man circa 0,5% Glycosid und circa 2% Urechitsäure. Alle meine Versuche, die beiden Körper krystallinisch darzustellen, scheiterten. Ich bin weit entfernt, dieselben für absolut rein zu halten, musste mich aber mit der Darstellung derselben begnügen, da mir zu wenig Droge zur Verfügung stand und bei weiteren Reinigungs- und Umfällungsver-

[1]) Tanret, Ueber das Vincetoxin. Journ. de Pharm. et Chimie Sér. V, Vol. **11**, p. 210. Paris 1885.

[2]) Vulpius, Archiv für Pharmacie. Zeitschrift des deutschen Apothekervereins III. Reihe, Bd. **23**, p. 299. Halle 1885.

[3]) Diese Arbeiten Bd. **4**, p. 95.

suchen die Giftigkeit nicht zu-, sondern abnahm. Ich glaube, mein Ziel, die Darstellung solcher Präparate, die eine genaue Dosirung ermöglichen, immerhin erreicht zu haben.

III. Pharmakologisches.

A. Die Versuche früherer Experimentatoren.

Neben Bowrey, der ausser der chemischen Untersuchung der Urechites auch einige toxikologische Experimente anstellte, sind es, wie oben bemerkt, nur Ott und Vowinckel, die sich eingehender mit der Einwirkung der Pflanze auf den thierischen Organismus beschäftigten. Sie experimentirten meist an Fröschen und Kaninchen, und zwar mit dem Decoct und der Tinctur.

Die Resultate, zu denen beide Autoren kamen, sind in vielen Punkten verschieden. Ich glaube am objectivsten vorzugehen, wenn ich hier einfach die Ergebnisse beider Arbeiten neben einander stelle. Bei den einzelnen Capiteln meiner Arbeit werde ich noch oft genug genöthigt sein, auf die Untersuchungen meiner Vorgänger genauer einzugehen.

	Ott	Vowinckel
Giftigkeit	Aeusserst starkes Gift	Aeusserst starkes Gift
Todesursache	Es tödtet vorwiegend durch Herzstillstand	In grossen Dosen directe Affection des Herzmuskels u. Herztetanus, ferner kann bei grossen der Tod durch Kohlensäurevergiftung zu Stande kommen
Herzmuskel und Herznerven	Es setzt die Pulsfrequenz herab durch Einwirkung auf das Herz, und zwar vorwiegend auf seine Musculatur. Der Vagus bleibt unbeeinflusst. Delirium cordis findet nicht statt	In kleinen Dosen Herabsetzung der Pulsfrequenz durch centrale und periphere Vagusreizung und im geringen Grade Schwächung des excitomotorischen Ganglienapparates des Herzens
Circulationsapparat	Es hebt zunächst den Blutdruck und setzt ihn dann herab. Die Steigerung ist abhängig von einer directen Einwirkung des Giftes auf das periphere vasomotorische System, oder von einem Krampfe des Darmtractus	Hebung des Blutdruckes durch Einwirkung auf den Herzmuskel. Dann Sinken desselben durch Herabsetzung der Herzfrequenz und Herzenergie. Eine primäre Einwirkung auf das vasomotorische System ist nicht nachzuweisen

	Ott	Vowinckel
Motorische Sphäre	Es lähmt nicht die motorischen Nerven, wirkt aber auch nicht reizend auf sie. Die Muskeln bleiben ebenfalls intact	Es übt einen peripheren Reiz auf die motorischen Nerven aus und bringt dadurch fibrilläre Zuckungen der Muskeln hervor
Sensible Sphäre	Es lähmt nicht die sensiblen Nerven, wohl aber die sensiblen Spinalganglien	Es lähmt den sensiblen Nervenapparat weder central noch peripher
Speicheldrüsen	Es ruft Salivation hervor	Es ruft Salivation hervor
Hautdrüsen	Es vermehrt die Hautsecretion der Frösche	Ein Einfluss auf die Hautsecretion wurde nicht notirt
Magen	Von Erbrechen ist nichts gesagt	Es erzeugt Erbrechen
Darm	Auffällige Beeinflussung der Peristaltik wurde nicht beobachtet	Es vermehrt die Darmperistaltik
Niere	Eine Beeinflussung des Harnapparates ist nicht notirt	In grossen Dosen vermindert es die Harnsecretion
Antidote	Bei Urechitesvergiftung ist Digitalis zu versuchen. Von anderen Stoffen ist nichts zu hoffen	Das Antidot der Urechites ist Atropin. Urechites ist als Antidot bei Curarevergiftung anzuwenden.

B. Eigene Versuche.

Zu meinen Thierversuchen gebrauchte ich ausser Fröschen hauptsächlich Hunde und Katzen, weil diese am leichtesten zu beschaffen waren. Als Präparate gebrauchte ich die in möglichst kleinen Mengen Alkohol gelöste Urechitsäure, welche kurz vor der Application mit Wasser versetzt wurde und sich dabei in Form einer sehr feinen Emulsion ausschied, und das in Soda gelöste Urechitglycosid. Dies letztere wandte ich gewöhnlich bei intravenöser Application und bei Fröschen auch bei subcutaner Injection an, um den störenden Einfluss des Alkohols zu eliminiren. Leider zersetzt sich das Glycosid in Sodalösung nach einigen Tagen und verliert immer mehr und mehr an Wirksamkeit, so dass die Lösung zu jedem Versuche frisch dargestellt werden muss.

1. Allgemeinerscheinungen und Bestimmung der tödtlichen Dosen.

Die Experimente, die ich zur Feststellung der letalen Dosis und zum Studium der allgemeinen Vergiftungssymptome anstellte, führten mich im Grossen und Ganzen zu übereinstimmenden Resultaten mit meinen Vorgängern.

a) Bei **Fröschen** von 30—40 g Körpergewicht wirken beide Giftsubstanzen so ähnlich, dass ich einen Unterschied überhaupt nicht angeben kann. Die minimalste Letaldosis beider Gifte beträgt 0,2—0,3 mg pro Thier. Bei beiden tritt nach der Einverleibung allmählig eine Unlust zu Bewegungen ein, die Thiere reagiren immer weniger auf Reize, ertragen schliesslich die Rückenlage, bis endlich eine allgemeine Lähmung und Erlöschen der Reflexe eintritt. Zu dieser Zeit arbeitet das Herz, wenn auch stark verlangsamt, noch fort, bis endlich mit dem Herzstillstande der Tod eintritt. Das Herz steht meist in Mittelstellung. Inconstant, doch recht oft treten bei Fröschen fibrilläre Muskelzuckungen und Brechbewegungen auf. Eine curareartige Wirkung ist nicht vorhanden. Aus der grossen Zahl der gemachten Versuche wähle ich einige beliebige als Paradigmata.

Versuch 1.

Frosch von 38 g bekommt unter die Bauchhaut 0,4 mg Urechitsäure.

4 h. 17 m. Injection.
26 m. Lebhafte Sprünge.
30 m. Frosch sitzt ruhig.
36 m. Status idem.
39 m. Frosch macht Brechbewegungen und bleibt mit offenem Maule sitzen.
45 m. Status idem.
50 m. Frosch sitzt ruhig, reagirt schwach auf Berührung, indem er nur die hinteren Extremitäten bewegt; die passiv ausgestreckte hintere Extremität zieht er nicht an.
55 m. Frosch erträgt die Rückenlage. Auftreten von fibrillären Zuckungen, besonders am After und den hinteren Extremitäten. Nur Cornealreflexe noch vorhanden.
5 h. Status idem.
10 m. Cornealreflexe verschwunden. Einschneiden eines Herzfensters. Der Ventrikel schlägt noch 8 Mal in der Minute. Nach einigen Minuten Herzstillstand in Mittelstellung.

Versuch 2.

Frosch von 32 g bekommt subcutan 0,2 mg Urechitin in sehr verdünnter Sodalösung.

2 h. 48 m. Injection.
50 m. Frosch macht lebhafte Sprünge.
55 m. Sitzt ruhig.
3 h. Scheint benommen; beim Berühren macht er träge Bewegungen.

3 h. 10 m. Die vorderen Extremitäten scheinen gelähmt, mit den hinteren Extremitäten macht er noch Abwehrbewegungen.
15 m. Status idem.
25 m. Frosch liegt ruhig, erträgt die Rückenlage, nur bei sehr starken Reizen bewegt er die hinteren Extremitäten.
35 m. Frosch reagirt auf keine Reize, nur die Cornealreflexe sind vorhanden.
5 h. Status idem.
Am anderen Morgen ist der Frosch wieder munter.

Versuch 3.

Frosch von 34 g bekommt unter die Bauchhaut 0,3 mg Urechitin in Sodalösung.

2 h. 21 m. Injection.
26 m. Heftige Sprünge.
35 m. Frosch sitzt ruhig.
40 m. Bei Berührung springt er und schreit.
45 m. Status idem.
55 m. Beim Sprunge fällt der Frosch auf den Rücken und bleibt liegen.
3 h. 5 m. Das Thier liegt ruhig; bei Berührung zucken zwar die hinteren Extremitäten, werden aber nach passiver Streckung nicht angezogen.
15 m. Fibrilläre Zuckungen, sonst status idem.
20 m. Nur Cornealreflexe vorhanden.
30 m. Cornealreflexe verschwunden.
35 m. Einschneiden eines Herzfensters. Der Ventrikel contrahirt sich ab und zu. Nach ein paar Minuten bleibt er in Mittelstellung stehen. Durch Berührung lassen sich einige langsame Contractionen hervorrufen.
45 m. Stillstand des Herzens, der durch mechanische Reizung nicht mehr zu beseitigen ist, und ebenso wenig durch Electricität.

Die Froschversuche ergeben also eine identische Wirkung beider Giftsubstanzen. Die tödtliche Dosis beträgt pro Kilo Temperaria etwa 8 mg. Die Symptome deuten auf Gehirnreizung (Drehbewegungen) und Rückenmarksreizung (Zuckungen), worauf centrale Lähmung und Herzstillstand (Muskel- und Ganglienlähmung) fast gleichzeitig erfolgen. Eine genauere Analyse einzelner dieser Symptome folgt weiter unten. Anatomische Veränderungen makroskopischer Art waren niemals wahrnehmbar; ob mikroskopische Veränderungen vorhanden sind, habe ich nicht untersucht.

b) Die Versuche, die ich an **Warmblütern** anstellte, zeigten mir bald, dass sowohl bei jeder Applicationsweise des Giftes derselbe Symptomencomplex zu Tage trat, als auch dass die Wirkungsweise der beiden Präparate sich vielleicht quantitativ ein wenig, qualitativ aber gar nicht unterscheidet.

Das Hauptsymptom, womit gewöhnlich die Vergiftungsscene eröffnet wird, ist Erbrechen. Es tritt besonders bei Katzen so sehr in den Vordergrund, dass es manchmal das einzige äusserlich sichtbare Symptom bildet; ferner bestehen Nausea, Salivation, Durchfälle, besonders bei Hunden, allgemeine Muskelschwäche,

Incoordination der Bewegungen, Benommenheit, Schläfrigkeit, fibrilläres Muskelzittern, Pulsverlangsamung, manchmal Dyspnöe und endlich Tod unter Krämpfen und Herzstillstand, während die Athmung noch eine kurze Zeit andauert. Das Verhalten der Pupillen ist inconstant.

Dieser Symptomencomplex passt nur für die subacute und chronische Vergiftung. Wird dem Thiere eine grosse Dosis mit einem Male einverleibt, so tritt der Tod, nachdem das Thier vielleicht 1 Mal erbrochen, in einer Viertelstunde unter Krämpfen und Athemnoth ein.

Bei noch nicht tödtlichen Dosen erholt sich das Thier immer erst nach 2 × 24 Stunden und erbricht noch während dieser ganzen Zeit.

Die Section der an Urechitisvergiftung gestorbenen Thiere ergiebt bei sehr acuter Vergiftung oft gar keine greifbaren Veränderungen. Bei subacuter dagegen finden wir gewöhnlich das linke Herz halb contrahirt, leer, das rechte mit flüssigem Blute gefüllt. Im Endocard, besonders links, ausgedehnte Ecchymosen. An den Lungen, ausser spärlichen Ecchymosen, nichts Abnormes. — Der Magen und der Darmtractus erscheinen gewöhnlich schon bei äusserer Besichtigung stark injicirt. Die Magenschleimhaut ist oft ecchymosirt. Die Darmschleimhaut, besonders im Duodenum, im oberen Theile des Jejunum, an der Klappe und im unteren Theile des Mastdarms, stark geschwellt, geröthet, ecchymosirt und leicht abstreifbar. Die Peyer'schen Plaques geschwellt. — Die Nieren meist hochgradig hyperämisch. Harnblase leer. In den Fällen, wo Harn sich in der Harnblase vorfand, war er stets eiweisshaltig. An den anderen Organen nichts Abnormes zu bemerken. An der Injectionsstelle trat nur 1 Mal Abscedirung ein.

Mikroskopisch findet man am Herzen interfibrilläre Blutaustritte und eine verwischte Querstreifung der Muskelfasern, im Darme stark dilatirte Blutgefässe und Extravasate in der Submucosa. In den Nieren findet man hochgradige Erweiterung der Capillaren, oft Trübung der Epithelzellen und exsudirte Massen in den Harncanälchen.

Aus einer grösseren Reihe von übereinstimmenden Experimenten führe ich einige Protokolle an.

Versuch 4.

Katze von 2200 g, trächtig, bekommt um

10 h. 6 m. subcutan 50 mg Urechitsäure.
8 m. Unruhe.
15 m. Katze beleckt sich.
16 m. Speichelfluss, Brechbewegung.
17 m. Erbrechen. Katze scheint benommen.
18 m. Katze wankt, fällt hin, richtet sich wieder auf, um wiederum zu fallen.
22 m. Herzschlag nicht mehr zu fühlen. Krämpfe.
23 m. Ab und zu ein angestrengter Athemzug.
24 m. Pupillen dilatirt; keine Reflexe; Tod.

Section. Linkes Herz contrahirt, rechtes in Mittelstellung. Blut flüssig. An einzelnen Organen nichts Abnormes zu bemerken. Nirgends Ecchymosen.

Versuch 5.

Katze von 2950 g bekommt am

8. III. 10 h. 48 m. 2 mg Urechitsäure subcutan.
11 h. Katze sitzt ruhig.
5 m. Sie beleckt sich und schluckt.
8 m. Erbrechen.
30 m. dto.
45 m. dto.
55 m. Defäcation, Erbrechen.
12 h. 17 m. dto., Salivation.
27 m. Brechbewegungen.
3 h. Katze sitzt apathisch.
5 h. 30 m. Status idem. Sie hat ein paar Mal Schleim erbrochen.
9. III. Das Thier scheint sich besser zu befinden, nur hat es keinen Appetit; es sitzt ruhig.
10. III. Katze hat sich vollständig erholt.
12 h. Sie bekommt von Neuem 2 mg Urechitsäure subcutan.
12 h. 45 m. Katze schläfrig, beleckt sich.
50 m. Unruhe, Erbrechen, Defäcation.
4 h. 5 m. Katze hat einige Mal erbrochen.
50 m. Erbrechen von schleimigen Massen.
6 h. 6 m. Katze sitzt apathisch.
11. III. Katze lebt, frisst nichts, liegt immer in einer Ecke des Käfigs.
10 h. 38 m. Sie bekommt zum 3. Male 2 mg Urechitsäure subcutan.
11 h. Mehrmaliges Erbrechen.
12 h. 27 m. Katze scheint benommen.
49 m. Katze liegt auf der Seite und stöhnt.
2 h. Katze todt gefunden.

Section. An Gewicht hat die Katze 400 g, d. h. 13 % ihres Körpergewichts verloren. In den Lungen einige Ecchymosen. Rechtes Herz schlaff, mit flüssigem Blut gefüllt. Linkes Herz contrahirt. Im linken Endocard zahlreiche Ecchymosen. — Magen und Darm wenig injicirt. Im Magen circa 50 ccm klare, stark saure Flüssigkeit. — Niere sehr blutreich. In der Harnblase etwas eiweisshaltiger Harn.

Versuch 6.

Hund von 5000 g bekommt um

3 h. 59 m. subcutan 4 mg Urechitsäure.
4 h. 15 m. Speichelfluss. Puls 90 pro Minute.
20 m. Hund hat deutliche Nausea.
25 m. Erbrechen.
30 m. Neues Erbrechen.
50 m. Mehrmaliges Erbrechen.
5 h. Starker Speichelfluss.
20 m. Status idem.
23 m. Defäcation. Puls 68 pro Minute.
40 m. Neue Kothentleerung.
7 h. Der Hund hat seit 6 h. noch einige Male erbrochen und defäcirt. Der Puls ist jetzt sehr beschleunigt und unzählbar. Am anderen Morgen todt vorgefunden.

Section. Rechtes Herz schlaff. Linkes contrahirt. Unter dem Endocard des linken Herzens einige Ecchymosen. An den Lungen nichts Abnormes. — Im Magen klare saure Flüssigkeit. Auf der Höhe

der Falten einige Ecchymosen. Darmschleimhaut, besonders am Duodenum und oberen Theil des Jejunum, stark geröthet und geschwellt. Stellenweise Blutaustritte in die Submucosa. Blase leer. Nieren hyperämisch.

Versuch 7.

Katze von 2020 g erhält am

15. III. 4 h. 30 m. per os 5 mg Urechitglycosid.
45 m. Fortwährendes Schlucken von Speichel und Lecken.
51 m. Mehrmaliges Erbrechen. Starker Speichelfluss.
5 h. 2 m. Erbrechen.
15 m. Neues Erbrechen.
Bis zum anderen Morgen hat die Katze nicht mehr erbrochen.
16. III. Katze apathisch; hat etwas Speichelfluss.
11 h. 37 m. Sie bekommt per os 8 mg Urechitsäure.
46 m. Heftiger Speichelfluss und Erbrechen.
48 m. Starke Dyspnöe.
58 m. Krämpfe und Tod.

Section. Herz in Mittelstellung. Blut flüssig. Spärliche Lungenecchymosen. — Darm etwas injicirt. Sonst alle Organe unverändert.

Versuch 8.

Hund von 5700 g bekommt um

12 h. 16 m. per Schlundsonde 20 mg Urechitsäure.
21 m. Defäcation.
28 m. Hund legt sich hin und beleckt sich.
34 m. Er wird unruhig und winselt.
40 m. Defäcation.
44 m. Erbrechen.
50 m. Das Thier liegt ruhig.
1 h. Schlucken und Speichelfluss. Auftreten von fibrillären Muskelzuckungen.
3 m. Erbrechen.
9 m. Mühsames Erbrechen von Schleim.
15 m. Neues mühsames Erbrechen von dickem Schleim.
20 m. Hund liegt ruhig.
2 h. 45 m. Er hat einige Male erbrochen und defäcirt.
50 m. Beim Aufrichten taumelnder Gang, fibrilläre Muskelzuckungen, Salivation.
53 m. Schmerzhafte Tenesmen.
3 h. 30 m. Brechbewegung, sonst status idem.
6 h. Hund sehr schwach, liegt die ganze Zeit apathisch.
Am anderen Morgen Hund todt gefunden.

Section. Herz in Mittelstellung. — Darm in seiner ganzen Ausdehnung stark injicirt. Schleimhaut stark geröthet, geschwellt, ecchymosirt, leicht abstreifbar. Im Dickdarm die Röthung mehr auf die Höhe der Falten beschränkt. — Nieren hyperämisch. Blase leer.

Versuch 9.

Maus von 15 g erhält um

5 h. 23 m. Injection von 0,05 mg Urechitsäure subcutan.
30 m. Defäcation.

5 h. 35 m. Die Maus urinirt, putzt sich; beschleunigte Athmung.
45 m. Starke Dyspnöe, Bewegungsträgheit.
54 m. Convulsivische Sprünge.
6 h. 6 m. Tod.
Section. Herz in Mittelstellung. Darm wenig injicirt.

Versuch 10.

Dohle von 185 g erhält um
11 h. 24 m. Injection von 0,1 mg Urechitsäure subcutan.
30 m. Unruhe.
39 m. Erbrechen von gelblichen Massen.
42 m. Defäcation.
50 m. Erbrechen. Benommenheit.
12 h. Bewegungsträgheit; taumelnder Gang.
20 m. Erbrechen, Dyspnöe; Dohle wankt und schreit.
30 m. Dohle liegt auf der Seite. Dyspnöe dauert an.
35 m. Zuckungen in den Beinen. Tod.
Section. Nichts Abnormes zu bemerken.

Die Versuche, welche ich mit dem Urechitglycosid angestellt habe, stimmten ganz mit den eben für Urechitsäure angeführten überein, so dass ich die Anführung derselben im Einzelnen unterlassen kann. Nur in den Fällen, wo ich das Glycosid in Soda löste und länger stehen liess, konnten die Thiere mehr davon vertragen, weil, wie oben bemerkt, diese Lösung mit der Zeit an Wirksamkeit, wahrscheinlich durch die Zersetzung des Glycosids, einbüsst. Die Experimente mit intravenöser Application des Giftes führe ich, da sie mit denen des Blutdrucks zusammenfallen, im entsprechenden Capitel an.

Die minimalste letale Dosis, die sich aus den Versuchen ergab, ist je nach der Applicationsweise verschieden. Es ist ganz natürlich, dass bei der Darreichung per os man viel grösserer Dosen bedarf, um ein Thier zu tödten, als bei subcutaner Injection, denn ein Theil des Giftes wird bei dem bald auftretenden Erbrechen aus dem Körper entfernt. Für Katzen schwankt die kleinste Letaldosis zwischen 0,6—1,0 mg pro Kilo bei subcutaner Injection. Für Hunde bekam ich ungefähr dieselbe Zahl. Die Maus von 15 g wurde von 0,05 mg getödtet. Eine Gewöhnung an das Gift konnte ich nicht bemerken, eher eine Abnahme der Resistenzfähigkeit gegen dasselbe. Mit dem Zersetzungskörper des Glycosids habe ich auch einen Versuch an einer Katze gemacht, aber keine deutlichen Vergiftungssymptome gesehen, obgleich eine recht grosse Dosis dargereicht wurde. Das Urechitglycosid verliert also durch die Abspaltung der Glycose seine Giftigkeit.

Zum Schluss will ich bemerken, dass ich auch an niederen Thierorganismen Versuche angestellt habe, nämlich an Bandwürmern und an Ascariden; beide Thierklassen zeigten, wenn sie in Urechitlösungen gesetzt wurden, eine grosse Resistenzfähigkeit gegen das Gift, selbst bei sehr starker Concentration desselben.

Nachdem wir im Vorstehenden die Wirkungsweise der Urechitespräparate auf den thierischen Organismus im Allgemeinen kennen

gelernt haben, wollen wir jetzt zum Einfluss derselben auf die einzelnen Organe und Organsysteme, so weit es möglich sein wird, übergehen. Wir beginnen mit dem Blute.

2. Wirkung auf das Blut.

Alle Versuche, die ich angestellt habe, um mich vor einer Einwirkung der Urechitespräparate auf das Blut zu überzeugen, gaben mir negative Resultate. Es liess sich weder eine Beschleunigung, noch eine Verzögerung der Blutgerinnung constatiren bei Zusatz verschiedener Mengen des Glycosids und der Harzsäure; ebenso wenig trat eine Auflösung der Blutkörperchen ein.

Auch auf die Sauerstoffzehrung im Blute haben die Urechiteskörper keinen Einfluss, wie ich mich bei folgenden Experimenten überzeugte. Zwei gleich grosse Fläschchen mit gut schliessenden Glasstöpseln wurden mit einer Mischung von Kalbsblut und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss von 1 : 100 gefüllt. Dem Blute in der einen Flasche wurden milligrammatische Mengen einer Lösung des Giftes hinzugefügt; die andere Flasche blieb zur Controle ohne Zusatz. Noch am 3. Tage waren in allen Versuchen im kalten Raume in den beiden Fläschchen die Oxyhämoglobinstreifen gleich stark sichtbar. Dasselbe Experiment wiederholte ich dann einige Male mit den beiden Urechitespräparaten bei verschiedener Concentration und höherer Temperatur der Umgebung; der Erfolg war immer derselbe, d. h. in beiden Fläschchen trat gleichzeitig die Reduction ein.

3. Wirkung auf das Herz.

Die Ansichten der Autoren, die sich mit Urechites beschäftigten, differiren in Bezug auf die Wirkung derselben auf das Herz recht beträchtlich. — Bowrey constatirte bei Vergiftung einer Maus mit Urechitoxin Pulsbeschleunigung. Ott und Vowinckel fanden zwar beide bei ihren Experimenten eine beträchtliche Verlangsamung der Herzfrequenz, die sich bis zum Herzstillstande steigerte, geben aber eine verschiedene Erklärung für die Ursache dieses Phänomens. Während Ott nämlich die Pulsverlangsamung auf eine directe Affection des Herzmuskels zurückführt und die herzhemmenden Vagusfasern unbeeinflusst wissen will, giebt Vowinckel zwar eine directe Beeinflussung des Herzmuskels zu, macht jedoch die Herabsetzung der Pulsfrequenz hauptsächlich von einer centralen und peripheren Vagusreizung und einer Beeinflussung des excitomorischen Apparates des Herzens abhängig. — Beide Autoren experimentirten an Fröschen, bei denen ein Herzfenster angelegt wurde, und an Kaninchen, bei denen bald die Vagi durchschnitten, bald am peripheren Ende durch Atropin gelähmt worden waren. Ich selbst gebrauchte ausser diesen Methoden auch noch den Williams'schen Apparat.

a) Versuche am freigelegten Froschherzen.

Versuch 11.

Einem am Froschbrettchen befestigten Frosche wird ein Herzfenster eingeschnitten. T. = Zeit, P. = Puls pro Minute.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h 15 m	47	
16 m	47	
19 m	47	
20 m	47	
21 m		Subcutan 5 mg Urechitglycosid in Soda.
22 m	46	
23 m	46	
24 m	40	
25 m	36	
26 m	24	
28 m	24	
32 m	19	
34 m	21	
38 m	15	
40 m	14	Typische peristaltische Bewegung des Ventrikels.
41 m		Stillstand der Kammer. Mechanische Reizung.
43 m	9	
46 m	3	
48 m	5	
50 m	3	
52 m	2	
56 m	10	
58 m		Stillstand.
59 m	0	1 Tropfen 1%iger Atropinlösung aufs Herz gebracht.
12 h	0	
1 m	0	
3 m	0	
4 m	1	Mechanischer Reiz.
5 m	1	
6 m	0	Sowohl auf mechanischen als electrischen Reiz kommt je ein einzelner Herzschlag zu Stande. Thier ganz reactionslos.

Die in diesem Versuche beobachtete plötzliche Zunahme des Pulses von 2 auf 10 beruht auf Lähmung des vorher gereizten Vagus und wird weiter unten noch besprochen werden. Ich habe eine grosse Anzahl von Versuchen angestellt, welche zum Zweck hatten, festzustellen, ob nicht vor der Vaguslähmung unter Umständen bei richtiger Dosirung für einige Minuten completer Reizungsstillstand des Herzens eintritt, muss jedoch gestehen, dass mir dies nie gelungen ist; der Stillstand dauerte im günstigsten Falle 15 Secunden. Auch bei Pilocarpin und bei Nicotin dauert er meist nicht länger, ja fehlt oft ganz.

Versuch 12.

Frosch ebenso wie oben präparirt.

T.	P.	Bemerkungen.
3 h 29 m	52	
30 m	52	
31 m		6 mg Urechitsäure subcutan am Bein.
33 m	54	
34 m	54	
35 m	54	
36 m	54	
37 m	54	
38 m	52	
39 m	50	
40 m	50	
41 m	50	
42 m	50	
43 m	48	
44 m	46	
45 m	48	
46 m	26	Peristaltische Bewegungen des Ventrikels, ähnlich wie nach Aconitin.
47 m	20	
48 m	14	
49 m	20	
50 m	20	
51 m	16	
52 m	20	
53 m	18	
54 m	18	
55 m	12	Vorhöfe 20.
56 m	8	„ 16.
57 m	0	„ 12.
58 m	0	„ 11. 1 Tropfen 1%iges Atropin aufs Herz.
59 m	0	„ 10.
4 h	0	„ 6.
1 m	3	Mechanischer Reiz.
2 m	0	Vorhöfe 0. Stillstand in Mittelstellung. — Thier ist ganz reactionslos.

Diese Versuche, welche an curarisirten Thieren wiederholt ganz ebenso ausfielen wie an den nicht curarisirten, beweisen, dass das Froschherz durch das Gift schliesslich zum Lähmungstillstand gebracht wird, auch wenn das Gift an einer entfernten Stelle subcutan eingespritzt worden war. Bei directer Aufträufelung findet, wie besondere Versuche zeigten, dieser Stillstand weit früher, oft vor der Lähmung des Centralnervensystems statt. Der Herzstillstand beruht auf einer Lähmung der Musculatur und wohl auch der motorischen Ganglien, falls solche existiren, und kann durch Atropin nicht beseitigt werden. Auch Helleboreïn war ganz ohne Einfluss. Der Lähmung der motorischen Ganglien geht eine Lähmung der Hemmungsapparate vorher.

b) Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate.

Sowohl die Pulsfrequenz als die Mengen des gelieferten Blutes beziehen sich in allen Versuchen auf 1 Minute. Die Blutmenge ist in Cubikcentimetern angegeben. Die Versuche wurden an Herzen mittelgrosser Temporarien angestellt, und zwar in den Monaten Februar, März, April, Mai. Als Blutflüssigkeit diente ein Gemisch von 30 Vol. Rinderblut und 60 Vol. physiologischer Kochsalzlösung. In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute und Q. das pro Minute durchs Herz geflossene Flüssigkeitsquantum.

Versuch 13.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h 25 m	36	5	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
28 m	40	4	
30 m	41	4	
32 m	41	4	
34 m	40	4	
38 m	41	4	Urechitglycosid 1 : 10000 Blutflüssigkeit.
40 m	37	4	
42 m	35	4	
44 m	32	5	
46 m	31	5	
48 m	31	5	
50 m	29	5	Vagusreizung ohne Erfolg.
52 m	0	5	Nach einigen Ventrikelcontractionen tritt Peristaltik desselben auf, dann Stillstand in Mittelstellung.
53 m	0	0	Atropin und mechanischer Reiz ohne Erfolg.
55 m	3	0	Electrischer Reiz ohne Erfolg.
56 m	0	0	Herz absolut unerregbar.
57 m	0	0	Wieder unvergiftete Blutflüssigkeit.
12 h 15 m	5	0	Mechanischer Reiz fängt wieder an zu wirken.
24 m	8	0	Electrischer Reiz wirkt ebenfalls wieder.
30 m	10	0	Das Herz schlägt einige Minuten und bleibt dann wieder stehen.
35 m	12	0	Nach einigen Minuten beginnt es von Neuem.
3 h 28 m	24	0	Da das Herz, welches bis jetzt ohne Unterbrechung geschlagen hat, nicht wieder zu pumpen anfängt, so wird der Blutmasscylinder niedriger gestellt und dadurch die Arbeit des Herzens wesentlich vermindert; aber trotzdem fliesst nichts aus.
4 h — m	24	0	
10 m	26	0	
12 m	26	0	Urechitglycosid 1 : 10000 Blutflüssigkeit.
17 m	24	0	
19 m	9	0	
21 m	9	0	
23 m	2	0	
24 m	0	0	Stillstand; daher 5 mg Digitaleïn auf 50 ccm Blut zugesetzt und Betupfung des Herzens mit Digitaleïnblutlösung.
25 m	2	0	Sehr schwache Contractionen.
26 m	0	0	
27 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung, der weder durch mechanischen noch electrischen Reiz zu heben ist.

Versuch 14.

T.	P.		Q.	Bemerkungen
12 h 23 m	45		4	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
25 m	47		4	
27 m	47		4	
30 m	47		4	Urechitsäure 1 : 206000 Blutflüssigkeit.
32 m	47		4	
34 m	47		4	
36 m	46		4	
38 m	46		4	Urechitsäure 1 : 100000 Blutflüssigkeit.
41 m	46		4	
43 m	39		2,5	Peristaltische Bewegungen des Ventrikels.
45 m	35		0	
46 m	0		0	Stillstand in Mittelstellung.
	Kammer	Vorhöfe		
50 m	0	30	0	
57 m	0	25		
1 h 2 m	0	20	0	
5 m	0	16	0	
10 m	0	0	0	Stillstand weder durch mechanische noch durch electrische Reize zu heben.

Versuch 15.

T.	P.	Q.	Bemerkungen
12 h 12 m	36	7	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
53 m	38	7	
55 m	38	7	
57 m	36	10	Betupfung des Herzens mit 1%iger Atropinlösung.
59 m	31	10	
38 m	30	10	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
39 m	30	10	
29 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 250000 Blutflüssigkeit.
31 m	29	10	
33 m	30	10	
35 m	30.	10	
37 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 125000 Blutflüssigkeit.
39 m	30	10	
41 m	30	10	
43 m	30	10	
45 m	30	10	

T.	P.	Q.	Bemerkungen
11 h 30 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 70000 Blutflüssigkeit.
30 m	30	9	
30 m	30	9,5	
30 m	30	10	
30 m	30	10	
57 m	29	9	Urechitglycosid 1 : 55000 Blutflüssigkeit.
59 m	29	9	
12 h 1 m	28	9	
3 m	28	9	
5 m	28	9	Urechitglycosid 1 : 40000 Blutflüssigkeit.
7 m	28	9	
9 m	29	9	
11 m	29	8	
13 m	28	8	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
15 m	28	8	
17 m	28	8	
18 m	27	4	
20 m	26	4	Peristaltik des Ventrikels.
22 m	26	3,5	
24 m	21	2,5	
26 m	21	2	
28 m	0	0	Stillstand halb systolisch; auf mechanischen Reiz fängt das Herz wieder an zu schlagen, steht aber bald von Neuem.
30 m	0	0	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
34 m	19	5	
50 m	25	8	
53 m	21	8	
55 m	21	8	
59 m	26	9	
1 h 1 m	26	9	
3 m	26	9	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
5 m	26	9	
8 m	24	7	
10 m	23	7	
12 m	14	2	
14 m	11	1	
16 m	9	1	
18 m	11	2	
20 m	13	2	
23 m	5	0,5	
24 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung; mechanischer und electrischer Reiz bringt einige Ventrikelcontractionen zu Stande.
3 h 5 m	0	0	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
13 m	34	7	
15 m	35	7	

T.	P.	Q.	Bemerkungen
3 h 18 m	33	7	Urechitglycosid 1 : 50000 Blutflüssigkeit.
20 m	35	6	
22 m	34	6	
24 m	34	6	
26 m	34	6	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
28 m	33	6	
30 m	16	5	
32 m	15	2	
34 m	15	1,5	
36 m	4	0	
37 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung, weder durch mechanischen noch electrischen Reiz zu beseitigen.

Versuch 16.

T.	P.	Q.	Bemerkungen
12 h 44 m	33	5,5	Normale Blutflüssigkeit.
46 m	33	5,5	
48 m	33	5,5	
49 m	33	5,5	Urechitsäure 1 : 50000.
51 m	33	5,5	
53 m	30	5,0	Urechitsäure 1 : 25000.
54 m	28	4,0	
55 m	24	4,0	
56 m	20	3,5	
58 m	18	3,5	
59 m	20	3,5	
1 h — m	24	4,0	
3 m	32	5,0	
5 m	29	5,0	
7 m	27	5,0	
9 m	25	4,5	
20 m	5	0	Stillstand in Mittelstellung, der weder durch electrischen noch mechanischen Reiz zu heben ist.

Betrachten wir diese Versuchsreihe, so sehen wir, dass in allen Experimenten die Urechitespräparate das Froschherz lähmen, falls die Concentration des Giftes im Blute 1 : 25000 beträgt. Die Pulszahl wird dabei immer geringer, der Ventrikel arbeitet schwächer und bleibt schliesslich, nachdem er ein Paar Minuten peristaltische Bewegungen ausgeführt hat, meist in Mittelstellung stehen. Häufig lassen sich in diesem Stadium durch mechanische oder electrische Reizung wieder Contractionen des Ventrikels hervorrufen, die aber nur einige Minuten andauern. Das Atropin

ist wirkungslos; das Digitaleïn vermag nur wenige schwache Contractionen hervorzurufen. Bringt man in den Ballon des Apparates frisches Blut, und ist das Froschherz nicht allzulange der Giftwirkung ausgesetzt gewesen, so erholt es sich gewöhnlich recht bald so weit, dass die Pulszahl ihre alte Höhe erreicht, während das Pulsvolumen allerdings nur zum Theil wiederkehrt. Ist das Herz längere Zeit im Contact mit dem vergifteten Blute gewesen, so sind alle Belebungsversuche umsonst; der Ventrikel verharrt vielmehr dauernd in Mittelstellung oder in Diastole. Ist die Concentration des Giftes im Blute bedeutend geringer als 1 : 25000, so tritt wenigstens in den ersten 10 Minuten der Durchströmung am Herzen keine wahrnehmbare Veränderung ein.

Hat man das Herz nach Harnack und Hafemann so präparirt, dass man während der Durchströmung Reizungsversuche am Vagusstamme machen kann, so findet man, dass bei toxischen Dosen, lange bevor dieselben das Herz vollständig lähmen, ja oft zu einer Zeit, wo kaum eine Verminderung der Herzarbeit eingetreten ist, die Erregbarkeit des Vagusstammes erst manchmal erhöht, dann aber stark herabgesetzt. Etwas später geht die Erregbarkeit desselben unter allen Umständen auf Null herab. Die Reizung des Venensinus dagegen bewirkt in diesem Stadium noch ebenso prompt einen Hemmungsstillstand, wie zu Anfang des Versuchs.

Zur Controle dieser Versuche am durchströmten Herzen wurde das Verhalten der Hemmungsapparate am ganzen Frosch studirt: Gab ich einem Frosche eine grosse Dosis der Urechitsäure oder des Glycosides und reizte beim Eintreten der Vergiftungssymptome den Vagus vom Halsmark aus, so war es auch bei Anwendung starker electrischer Ströme meist nicht mehr möglich, das Herz zum Stillstand zu bringen, während bei Reizung des Venensinus ein auffallend lang dauernder Herzstillstand eintrat. Damit ist bewiesen, dass unsere Gifte den Vagus des Herzens lähmen, während sie auf die damit in Verbindung stehenden Hemmungsganglien des Herzens ohne Einwirkung sind. Wenn dies richtig ist, musste nach eingetretener Vaguslähmung Muscarin noch wirksam sein. In der That gelang es, durch ein Tröpfchen einer dünnen Muscarinlösung noch completen diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, nachdem electrische Reizung des Vagus an seinem Ursprunge oder in seinem Verlaufe aufgehört hatte, die Pulsfrequenz zu verlangsamen. Atropin beseitigte den Muscarinstillstand sofort wieder, falls mit seiner Aufträufelung nicht etwa stundenlang gewartet wurde. Auf die Lähmung des Vagus folgt nämlich ein zweites Stadium der Vergiftung, in welchem unter vorübergehender Herzperistaltik eine Lähmung der motorischen Apparate des Herzens sich entwickelt. Ott will diese rein musculär, Vowinckel rein nervös erklären. Da die neuere Herzphysiologie den Herzmuskelfasern die Fähigkeit zu „schlagen“ zuschreibt und die sogen. excitomotorischen Ganglien völlig über Bord geworfen hat, so ist eine Lösung der Frage, welche sowohl den Physiologen als den Pharmokologen genügt, zur Zeit noch nicht möglich. Genug, es tritt eine Lähmung der das Schlagen des Herzens bedingenden Elemente ein; wäscht man jetzt sofort mit normalem Blute aus, so kommt das

Schlagen von Neuem zu Stande, wenn auch nicht mit der alten Kraft. In einem noch späteren Stadium hilft das Auswaschen nichts mehr; die Herzmuskelfasern sind jetzt sichtbar verändert.

Die Ansicht von Vowinckel, welcher neben einer Paralyse der motorischen Apparate des Herzens stets eine Vagusreizung annimmt, lässt sich für das Froschherz nicht immer beweisen. Wie oben bemerkt, ist die Atropinisation des Froschherzens, gleichgültig, ob sie vor starker Vergiftung mit Urechites oder erst nach eingetretenem Herzstillstande vorgenommen wird, meist ohne Einfluss auf den Verlauf der Symptome am Herzen. Dieser Umstand spricht gegen eine Vagusreizung. Es handelt sich vielmehr um eine bei grossen Dosen oft ohne vorhergehende Reizung eintretende Lähmung des Herzvagus. Dass beim Eintreten dieser Lähmung die Pulszahl nicht steigt, darf uns nicht befremden, denn in diesem Stadium ist die Herzenergie meist schon etwas herabgesetzt. Wir werden gleich sehen, dass beim Warmblüter allerdings bei kleinen und grossen Dosen ein Stadium der Vagusreizung vorhanden ist.

b) Versuche an Warmblüterherzen.

Da man das Warmblüterherz nicht gut freilegen kann, so musste ich mich begnügen, die Pulsfrequenz zu zählen.

Versuch 17.

Ein Hund von 4400 g wird aufgespannt, die Vena jugularis präparirt und in dieselbe centralwärts eine Venencanüle eingeführt. Tracheotomie. In der Tabelle bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz und R. die Respirationsfrequenz pro Minute.

T.	P.	R.	Bemerkungen.
1 h 4 m	100	10	
5 m	100		
6 m	100		
7 m	108		
8 m	100	12	1 mg Urechitsäure intravenös.
9 m	90		
10 m	90		
11 m	88		
12 m	90		
13 m	66	12	1 mg Urechitsäure intravenös.
14 m	70		
15 m	70		
16 m	70	24	Brechbewegung.
17 m	80		
18 m	60		
19 m	80		
20 m	80	22	1 mg Urechitsäure intravenös.
21 m	80		
22 m	70		
1 h 23 m	70		Puls unregelmässig.

T.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 24 m	70	24	
25 m	60		1 mg Urechitsäure intravenös.
27 m	54		
28 m	60		
30 m	54		
32 m	44	12	
33 m	44		
35 m	44		
36 m	44		
37 m	40	16	Erbrechen.
38 m	40		
39 m	40		
40 m	44		
41 m	40		
42 m	40		Puls sehr unregelmässig, aussetzend.
44 m	**36**	12	
45 m	**180**		2 mg Urechitsäure intravenös.
46 m	180		
47 m	180		
48 m			Puls unzählbar schnell, sehr schwach.
50 m			Herzschlag unfühlbar, ab und zu eine tiefe Respiration.
53 m			Stillstand der Respiration.

Section. Herz schlaff, voll flüssigen Blutes. Unter dem linken Endocard zahlreiche Ecchymosen. Lungen blutreich, mit spärlichen Ecchymosen. Magen und Darm von aussen injicirt; Schleimhaut wenig geröthet; Nieren hyperämisch. Blase leer.

Dieser Versuch zeigt, dass der Herzvagus der Warmblüter nicht wie der der Frösche bei grossen Dosen sofort gelähmt wird, sondern es geht der Lähmung stets ein sehr ausgesprochenes Reizungsstadium voraus, in welchem der Puls immer stärker und stärker verlangsamt wird, ja in welchem der Herzschlag sogar von Zeit zu Zeit aussetzt. Plötzlich schlägt dann die Reizung in Lähmung um, und die Pulsfrequenz steigt dementsprechend in unserem Falle von 36 auf 180 pro Minute. Es liess sich nachweisen, dass electrische Reizung des Vagusstammes jetzt keine Pulsverlangsamung mehr hervorzurufen im Stande war, wodurch die vollständige Vaguslähmung bestätigt wird. Es fragte sich jetzt, ob die intracardialen Hemmungsganglien mitgelähmt sind oder nicht. Dazu wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 18.

Hund von 3950 g. Versuchsanordnung wie vorhin.

T.	P.	Bemerkungen
12 h 8 m	120	Alle Injectionen erfolgen langsam in die Vene.
9 m	112	
10 m	110	
11 m	108	

T.	P.	Bemerkungen
12 h 12 m		1 mg Urechitglycosid in Soda gelöst.
13 m	100	
14 m	100	
15 m	88	
16 m	88	
17 m		Dyspnöe; Speichelfluss.
19 m	100	
20 m		1 mg Urechitglycosid.
21 m	100	
22 m	88	
23 m		Dyspnöe; unregelmässiger Puls.
24 m	100	
27 m	100	
29 m	80	1 mg Urechitglycosid.
31 m	70	
32 m		Dyspnöe.
33 m		Erbrechen.
34 m	60	
35 m	**55**	
36 m	**180**	
37 m		1%ige Muscarinlösung, einige Tropfen intravenös.
38 m	160	
39 m		Muscarin noch einige Tropfen.
40 m	**20**	Nach 20 verlangsamten Schlägen Stillstand.
41 m	0	2 mg Atropinsulfat in die Vene und künstliche Athmung.
43 m	**104**	
45 m	104	Künstliche Athmung wird unterbrochen, da nicht mehr nöthig.
	104	
47 m	104	
48 m	120	
50 m	160	1 mg Urechitglycosid.
53 m	150	
54 m	140	
55 m	140	
56 m	140	
57 m	140	1 mg Urechitglycosid.
58 m	150	Puls sehr schwach und unregelmässig.
1 h 2 m		
3 m		Puls nicht mehr zu fühlen.
5 m		Tod.

Section. Unter dem linken Endocard zahlreiche Ecchymosen; sonst nichts Besonderes.

Dieser Versuch zeigt, dass selbst nach Eintritt der vollständigen Lähmung des Vagus durch unser Gift die hinter seinen Endigungen gelegenen Hemmungsganglien noch so reizbar sind, dass Muscarin die Pulsfrequenz von 180 auf 0 herabzusetzen im Stande ist. Damit ist bewiesen, dass die Urechitesgifte auf den Hemmungsapparat des Herzens der Warmblüter in der Weise des Pilocarpins einwirken. Falls diese Anschauung richtig ist, so dürfte bei einem vagotomirten und gleichzeitig atropinisirten Thiere überhaupt keine Pulsverlangsamung bei noch nicht tödtlichen Dosen eintreten. Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 19.

Bei einer Katze von 2100 g wird die Vena jugularis freigelegt, eine Venencanüle eingebunden und beide Vagi in Fadenschlingen gelegt. Endlich wird die Tracheotomie ausgeführt.

T.	P.	Bemerkungen
5 h 4 m	120	
5 m	120	Intravenöse Injection von 1 mg Atropinsulfat.
6 m	220	Vagotomie beiderseits.
7 m	220	
8 m	220	
9 m	220	I. Injection von 3 mg Urechitsäure.
10 m	210	
14 m	210	
16 m	196	
17 m	186	
18 m	186	
19 m		II. Injection von 3 mg Urechitsäure.
20 m	180	
21 m	120	
22 m	100	Thier dyspnoïsch. Puls schwach und unregelmässig.
23 m		Puls sehr schwach, aber immer noch frequent; fibrilläre Zuckungen.
24 m		Aufhören der Athmung. Tod.
25 m		Krämpfe. Ab und zu Respiration.

Section. Linkes Herz contrahirt, rechtes schlaff, mit flüssigem Blut gefüllt. An den Lungen spärliche Ecchymosen. Magen und Darm wenig injicirt. Schleimhaut stellenweise geröthet. An den anderen Organen keine Veränderung.

Der Versuch entspricht unseren Erwartungen, d. h. da der Vagus völlig ausgeschaltet war, kam eine auf Vagusreizung beruhende Pulsverlangsamung nicht zu Stande. Es fragt sich jetzt nur: Wo findet die Vagusreizung statt, im Centrum oder an den peripheren Endigungen? Um dies zu entscheiden, muss an einem weder vagotomirten noch atropinisirten Thiere beim Eintritt der Pulsverlangsamung durch unsere Gifte die beiderseitige Vagotomie ausgeführt werden. Tritt dabei sofort erhebliche Frequenzunahme des Pulses ein, so kann diese nur centrale Ursachen haben, denn eine periphere Reizung würde durch die Stammesdurchschneidung ja nicht beeinflusst werden können. Ein derartiger Versuch findet sich weiter unten (Nr. 22) angeführt. In demselben stieg die Pulsfrequenz bei der Vagusdurchschneidung von 66 auf 180, wodurch bewiesen ist, dass der resp. ein Angriffspunkt der reizenden Wirkung der Urechitesgifte auf den Vagus im Centrum desselben, d. h. im Gehirn zu suchen ist. Damit ist aber nicht ausgeschlossen, dass nicht gleichzeitig auch noch eine periphere Vagusreizung stattfindet. Die Entscheidung darüber liefert uns Versuch 24, wo nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung durch das Urechitglycosid eine Pulsverlangsamung von 180 auf 100 eintrat, die nach einer weiteren Injection desselben Giftes plötzlich wieder einer Beschleunigung auf

184 Platz machte. Dies lässt nur die eine Deutung zu, dass die Vagusendigungen, auch wenn sie mit dem Centrum nicht mehr zusammenhängen, durch unser Gift gereizt werden, und dass diese Reizung plötzlich in Lähmung umschlägt. Der Vagus wird also bei Warmblütern durch die Urechitesgifte sowohl central als peripher gereizt. Auf diese Reizung folgt eine periphere Lähmung, bei der selbst die stärksten electrischen Ströme vom Vagusstamme aus nicht mehr hemmend wirken. Bei Fröschen kommt es bei grossen Dosen gleich zur Lähmung ohne Vorhergehen ausgesprochener Reizungssymptome. Ob diese Lähmung auch das Centrum mit betrifft, lässt sich nicht entscheiden. Ich hoffe, dass ich damit die Ansicht von Ott, nach welcher der Vagus unbeeinflusst bleibt, für immer widerlegt habe. Vowinckel hat sich bereits ganz wie ich für eine centrale und periphere Vagusreizung ausgesprochen.

Vergleichen wir die Wirkungsweise unserer Gifte mit der der Digitalisgruppe, so finden wir zwar einige gemeinsame Momente, aber auch Vieles, was sie wesentlich in ihrer Wirkung auf das Herz von einander unterscheidet. So ist den beiden Giftgruppen die Pulsverlangsamung auf dem Wege der Vagusreizung und das Auftreten von peristaltischen Bewegungen am Herzen gemeinsam. Der Unterschied ihrer Wirkungsweise liegt besonders darin, dass die Mittel der Digitalisgruppe die Leistungsfähigkeit des Herzens stark erhöhen, indem sie die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels günstiger gestalten und schliesslich einen Herzstillstand in Systole hervorrufen, die Urechitespräparate dagegen die Leistungsfähigkeit des Herzens nicht nur nicht wesentlich erhöhen, sondern die Contractilität und Erregbarkeit des Herzmuskels schädigen und zu einem Herzstillstande in Mittelstellung führen. Wie wir aus den weiter unten folgenden Blutdruckversuchen ersehen werden, kann allerdings der Herabsetzung des Blutdruckes eine kurzdauernde Steigerung vorangehen, welche an die Steigerung bei den Stoffen der Digitalisgruppe erinnert.

Zur Constatirung der Unterschiede in der Wirkungsweise der Digitalis und der Urechitesgifte stellte ich ein Experiment an, bei dem einer Katze durch die Entfernung der vorderen Brustwand und des Herzbeutels das Herz einer directen Beobachtung zugänglich gemacht wurde. Ich war in der glücklichen Lage, die Wirkungsweise der beiden Giftgruppen genau beobachten zu können, da zu derselben Zeit, wo ich arbeitete, in unserem Institute von meinem Landsmann Dr. Openchowski entsprechende Versuche mit Helleboreïn und Digitaleïn angestellt wurden, und da Openchowski die Liebenswürdigkeit hatte, mir seine Experimente zu zeigen und mir bei der Anstellung meines Versuches zu helfen. Es zeigte sich, dass die Urechitesgifte ebenso wie die der Digitalisgruppe auch am Warmblüterherzen ausser einer Pulsverlangsamung auch Peristaltik und subendocardiale Blutaustritte hervorzurufen im Stande sind, dass aber bei beiden ein verschiedenes Verhalten der Coronargefässe vorliegt, und dass der linke Ventrikel bei den Urechitesgiften nicht so ausgesprochen systolisch wird als bei den Digitalissubstanzen. Die Ecchymosen unter dem Endocard entstehen bei beiden Giftgruppen schon beim Auftreten der Peristaltik.

4. Einwirkung auf den Blutdruck.

Es scheint mir angemessen, der genaueren Betrachtung der Blutdruckserscheinungen die Versuchsprotocolle voraus zu schicken.

Im Allgemeinen wurden die Thiere aufgespannt und so vorbereitet, dass ich die Vena jugularis zur Injection mit einer Venencanüle versah, die Art. carotis derselben Seite mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung setzte und wenn nöthig die Vagi mit Fäden anschlang. Ausserdem wurden die Thiere tracheotomirt, damit sie bei vorkommendem Erbrechen nicht an der Athmung gehindert würden. Das Urechitglycosid wurde zur Injection frisch in Natriumcarbonat gelöst. Die Zahlen des zweiten Stabes bedeuten den Blutdruck in Millimetern Quecksilber. Urgl. = Urechitesglycosid in die Vene injicirt.

Versuch 20.

Hund 3770 g.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
4 h 6 m	140—160	130		Dyspnöe.
7 m	130—150			
8 m	140—150			
10 m	140—150			Athmung wird allmählig regelmässig.
12 m	140—150			
13 m	130—140			
14 m	140—150	140	24	
15 m	140—150			Injection I von 2 mg Urgl.
17 m	140—150			
18 m	140—160			Injection II von 2 mg Urgl.
19 m	150—160			
20 m	150—160			
21 m	150—160			
22 m	100—120	100		Erbrechen.
24 m	130—140			
25 m	140—160			
26 m	**140—160**			Injection III von 4 mg Urgl.
27 m	**180—200**	160	36	
29 m	180—200			
30 m	180—200			
31 m	160—190			
32 m	140—160			
33 m	140—150			
34 m	130—150			
36 m	110—120	100	50	
37 m	110—120			
39 m	90—100			
40 m	90—100			
42 m	80—90			
44 m	70—80			
45 m	60—70	100	50	Injection IV von 2 mg Urgl.
47 m	50—60			
48 m	50—60			
50 m	50—55			
52 m	50—55			
54 m	40—45			

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
4 h 55 m	40—45			
56 m	40—45	90	34	
58 m	40—45			
5 h 2 m	40—45			
4 m	40—45			
7 m	40—45			
9 m	40—45	80		
11 m	40—45			
13 m	40—45			
15 m	40—45	76	34	
19 m	40—45			
23 m	40—45	80	40	
26 m	40—50			
31 m	40—50			
33 m	40—50			
35 m	40—50			
37 m	40—50	76	40	
39 m	40—50			
42 m	40—45			
44 m	36—40	80		
47 m	40—60	**26**		
48 m	40—60	**36**	36	
49 m	66—70	**50**		
52 m	40—50			
54 m	40—50	**150**	20	
56 m	40—0		0	Puls nicht mehr zu fühlen. Tod.

Section. Herz in Mittelstellung, rechts schlaffer, mit Blut gefüllt. Unter dem linken Endocard zahlreiche grosse Ecchymosen. Lungen blutreich. — Magen und Darm injicirt. Magenschleimhaut stellenweise geröthet. Die Schleimhaut des Dünndarms geschwellt, geröthet, ecchymosirt. Die Peyer'schen Plaques sehr stark geschwellt. Im Dickdarm, auf der Höhe der Falten, punktförmige Blutaustritte in die Submucosa. Nieren etwas hyperämisch. Blase leer.

Versuch 21.

Hund von 2780 g; beide Vagi angeschlungen.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	150—200	100	Dyspnöe.
2 m	180—190	104	
4 m	180—200		
6 m	180—200	96	
8 m	180—200	86	
10 m	180—200	86	
12 m	180—200	86	
13 m	180—200	86	Erfolgreiche Reizung des linken Vagus bei RA*) 20.
15 m	100		
16 m	**60**		

*) RA = Rollen-Abstand der primären Spirale des Du Bois-Reymond-schen Schlittenapparates von der secundären in Centimetern.

T.	Bd.	P,	Bemerkungen
12 h 17 m	**90—220**	70	Injection I von 4 mg Urgl.
19 m	**160—260**	52	
21 m	170—200	68	Injection II von 4 mg Urgl.
23 m	160—200	72	
24 m	160—260	68	
25 m	160—280	68	
26 m	160—260		Brechbewegungen und fibrilläre Zuckungen.
27 m	160—240	60	
29 m	150—210	52	
30 m	140—200	50	
31 m	140—200	48	
33 m	120—180	50	
34 m	120—180	48	
35 m	120—180	52	
37 m	120—180	52	
39 m	120—180	50	Injection III von 4 mg Urgl.
40 m	120—180	48	
42 m	120—180	40	
43 m	140—200	**34**	
45 m	140—200	**40**	
47 m	200—240	**88**	
49 m	180—200	88	
51 m	160—170	**120**	
54 m	140—160	120	Erfolglose Reizung des linken Vagus bei RA 20.
55 m	140—150	120	
56 m	140—150	120	
57 m	140—150		
58 m	140—145	120	Erfolglose Reizung des rechten Vagus bei RA 10.
59 m	130—140	120	
1 h 1 m	120—140		Puls sehr schwach.
2 m	110—120		
3 m	100—140		
4 m	0		Ab und zu noch eine Respiration, dann Tod.

Section. Das Herz macht noch nach der Herausnahme schlagende Bewegungen. Unter dem linken Endocard Ecchymosen; Magen und Darmschleimhaut stark injicirt und geschwellt. Nieren hyperämisch.

Versuch 22.

Katze von 1700 g; Vagi angeschlungen.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 47 m	140—150	150	
48 m	140—160	150	
50 m	140—160	150	Injection I von 4 mg Urgl.
52 m	140—180	150	
53 m	120—140	100	Respiration noch fast wie zu Anfang.
54 m	120—140	90	
55 m	100—120	90	
56 m	110—120	90	
57 m	100—120	80	
58 m	100—120	70	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	100—120	70	
1 m	100—110	66	Puls nicht zu fühlen; beiderseits Vagotomie.
2 m	140—160	180	
3 m	140—160	180	
4 m	140—150	180	
6 m	180—200	180	Fibrilläre Zuckungen.
9 m	200—220	160	
10 m	160—180		Injection II von 4 mg Urgl.
11 m	140— 0		Krämpfe; Tod.

Section. Herz in Mittelstellung, ohne Blutaustritte. Blut noch flüssig. An den einzelnen Organen nichts Abnormes.

Versuch 23.

Katze von 4200 g.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
10 h 55 m	160—170	160	36	
56 m	160—170	160		
57 m	160—160	150	24	
58 m	160—170	144		
59 m	160—170	140		
11 h	160—170	140		Injection I von 2 mg Urgl.
1 m	170—180			
2 m	170—190	130	20	
3 m	170—180	130		
4 m	170—180	120		
5 m	160—180	120		
6 m	150—170	120		
7 m	150—160	124		Injection II von 2 mg Urgl.
9 m	160—170	130		
10 m	170—180	124		
11 m	180—190	120		
12 m	150—170	130		
13 m	150—160	120	36	
14 m	140—150	120	24	
15 m	140—150	116		Injection III von 2 mg Urgl.
17 m	160—170	108		
18 m	160—190	108	20	
19 m	180—200			
20 m	180—190	96		
21 m	150—160	100		
22 m	140—160	96	18	
23 m	130—140	96		
24 m	130—140	90		Injection IV von 2 mg Urgl.
26 m	130—150	84		
27 m	140—150	84		
28 m	170—180	80	40	
30 m	140—170	80		Fibrilläres Zucken.
31 m	120—140	68	24	
32 m	110—130	68		
33 m	100—130	66	20	

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 34 m	100—110	60		
35 m	100—110			1 mg Atropin.
36 m	100—104	160		
37 m	90—96	160		Dyspnöe.
38 m	80—84	180		
39 m	76—80	180		Injection V von 3 mg von Urgl.
41 m	70—90	180		
42 m	70—75			
43 m	70—75	100		Puls schwach, unregelmässig.
44 m	70—75			
45 m	50—60			
46 m	40—46			Tod.
47 m	40—0		3	Respiration sehr tief.
48 m	0		0	Krämpfe. Puls sehr schwach.

Section. Herz in Mittelstellung. Blut flüssig. Unter dem linken Endocard Ecchymosen. Darm mässig injicirt. Darmschleimhaut stellenweise geröthet.

Versuch 24.

Hund von 13000 g. Beide Vagi angeschlungen; sonst wird das Thier wie gewöhnlich präparirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	150—160	80	Dyspnöe.
1 m	150—160		
3 m	150—160	80	
4 m	140—160		
5 m	140—160		Die Dyspnöe legt sich.
6 m	140—160	80	Respirationsfrequenz 30.
7 m	160—180	120	Durchschneidung des rechten Vagus.
8 m	150—160		
10 m	160—180	180	Durchschneidung des linken Vagus.
12 m	200		Beide Vagusstümpfe erregbar bei 112 RA.
13 m	200	156	Injection I von 3 mg Urgl.
14 m	280		Respirationsfrequenz 24.
16 m	280	148	Injection II von 5 mg Urgl.
18 m	260	120	
20 m	250	120	Injection III von 3 mg Urgl.
21 m	220	104	
23 m	180—200	100	Vagi etwas reizbarer als zu Anfang.
25 m	180	184	Injection IV von 3 mg Urgl.
28 m	180	180	
30 m	180	180	
32 m	180	200	Erfolglose Reizung des Vagus bei RA 100.
34 m	150—160	200	
38 m	120—140		Erfolglose Reizung der beiden Vagi bei RA 60.
39 m	120—140		
40 m	120—140		
42 m	120—130	200	Injection V von 5 mg Urgl.
44 m	110—120		
46 m	240—250		Puls unregelmässig, schwach.
48 m	240—250		
50 m	120—140		
52 m	140— 0		Krämpfe. Tod.

Section. Das Herz in Mittelstellung, theils mit flüssigem, theils mit coagulirtem Blut gefüllt. Sowohl rechts wie links subendocordiale Ecchymosen. Lungen normal. — Magen und Darm stark injicirt. Magenschleimhaut dunkelroth. Darmschleimhaut besonders im Duodenum und im unteren Abschnitte des Colon stark injicirt und geschwellt. Einzelne stark hervortretende Peyer'schen Plaques. Nieren hyperämisch. An den anderen nichts Abnormes.

Im Allgemeinen bestätigten meine Versuche das von meinen Vorgängern Beobachtete, nämlich ein kurzdauerndes Ansteigen des Blutdruckes bei jedesmaliger Einverleibung einer neuen Giftdosis und sodann ein continuirliches Sinken desselben. Ott versucht das Ansteigen des Blutdruckes durch einen Krampf der Darmschlingen oder eine Einwirkung des Giftes auf das periphere vasomotorische System zu erklären. Diese Erklärung scheint mir nicht zutreffend nach dem, was ich bei meinen Versuchen mit der Durchströmung des peripheren Gefässsystems beobachtet habe. Ein Einfluss auf die peripheren Vasomotoren ist aus den im entsprechenden Capitel verzeichneten Versuchen nicht ersichtlich. Auch einen Krampf der Darmschlingen konnte ich trotz der sorgfältigsten Betrachtung der Därme niemals finden. Am ungezwungensten scheint mir folgende Deutung zu sein, die sich an die von Vowinckel gegebene anlehnt. Das in die Vene injicirte Gift übt einen Reiz auf den Herzmuskel aus, die Herzcontractionen werden dadurch kräftiger und der Blutdruck steigt. Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, musste ein Versuch mit Ausschaltung des vasomotorischen Centrums gemacht werden. Bei einem kleinen curarisirten Hunde von 5 kg, dessen Trachea, Carotis und Jugularis präparirt und mit Canülen versehen waren, wurde das Halsmark in der Höhe des vierten Halswirbels durchschnitten und nun die Verbindung mit dem Kymographion hergestellt. Der äusserst niedrige Blutdruck (30—42 mm) hob sich nach Injectionen von je 3 mg des Glycosides zwei Mal um 60—108 % über die vorherige Höhe, um dann allerdings bis auf 10 mm abzusinken. Dieser Versuch zeigt, dass das Ansteigen des Blutdruckes nach Einführung der Urechitessubstanzen ins Blut nicht von einer Reizung des vasomotorischen Hauptcentrums in der Medulla oblongata abhängt, sondern nur vom Herzen selbst oder von den peripheren Vasomotoren resp. einer directen Reizung der Gefässwandungen bedingt sein kann. Da nun im nächsten Abschnitt gezeigt werden wird, dass die Gefässe isolirter Organe von dem Mittel unbeeinflusst bleiben, so muss die Blutdrucksteigerung auf eine kurzdauernde Reizung des Herzens selbst bezogen werden. Eine echt digitalinartige Beeinflussung des Herzmuskels dürfte aber nicht angenommen werden können, da 1. bei den Williams'schen Versuchen sich eine Steigerung der Leistungsfähigkeit des Herzens von Fröschen nicht nachweisen liess, während doch das Froschherz für die Digitalinwirkung das feinste Reagens ist, welches wir überhaupt kennen, und da 2. der oben erwähnte Versuch mit directer Inspection des Warmblüterherzens ebenfalls deutliche Unterschiede von der Digitalinwirkung bot. Genug, der nach neueren Untersuchungen in den Muskelfasern selbst gelegene motorische Apparat des Warmblüterherzens wird von

den Urechitessubstanzen gereizt und dann erst gelähmt, der motorische Apparat des Kaltblüterherzens dagegen gleich gelähmt. Einen ganz analogen Unterschied der Herzen beider Thierclassen haben wir schon oben (S. 149) kennen gelernt, wo wir sahen, dass der Vagus der Warmblüter erst gereizt und dann gelähmt wird, während bei Kaltblütern oft gleich die Lähmung eintritt.

Es handelte sich jetzt weiter darum zu entscheiden, wodurch die auf das Ansteigen des Blutdruckes folgende Blutdrucksserniedrigung zu beziehen ist. Dass dieselbe zum Theil auf eine Abschwächung der Leistungsfähigkeit des Herzens zu beziehen ist, ist nach den obigen Erörterungen selbstverständlich. Ein genaues Studium aller angestellten Blutdrucksversuche machte jedoch den Verdacht rege, dass noch ein anderer Factor dabei mit im Spiele ist, da das Absinken schon zu einer Zeit eintritt, wo die Herzpulse noch als recht kräftig bezeichnet werden müssen. Da wir nun früher (S. 137) gesehen haben, dass bei den Urechitesvergiftungen eine Veränderung des Magendarmcanals ähnlich wie bei Arsen und anderen Schwermetallen eintritt, so lag die Vermuthung nahe, dass es sich hier wie bei den Metallvergiftungen um eine Splanchnicuslähmung handeln könne. Zur Entscheidung darüber diente der folgende Versuch.

Versuch 25.

Hund von 2550 g. Präparation von Jugularvene, Carotis und Trachea in der gewöhnlichen Weise. Thier leicht curarisirt; künstliche Ventilation. Urs. = Urechitsäure ins Blut.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 42 m	132—144	82	
44 m	134—146		
47 m	132—144	86	Injection I von 0,5 mg Urs.
48 m	140—148		Injection II von 1,0 mg Urs.
50 m	150—160		
51 m	150—158		
53 m	160—170	94	
54 m	169—170	100	
55 m	160—170		
56 m	150—160		
57 m	150—160	88	
58 m	150—160		Injection III von 0,5 mg Urs.
59 m	150—160		
12 h	160—170		
1 m	160—170		
2 m	150—160	90	Injection IV von 1,0 mg Urs.
3 m	150—160		
4 m	140—150		
6 m	140—150		
10 m	140—150	80	
15 m	140—150		
20 m	140—150		
23 m	136—148		Injection V von 0,5 mg Urs.
24 m	130—140	80	
25 m	130—140	80	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h 27 m	130—140		
28 m	80—120	72	Injection VI von 0,5 mg Urs.
29 m	80—120	60	
30 m	80—120		
31 m	90—120		
32 m	90—110	60	
35 m	80—106		Freilegung des Splanchnicus in der Brusthöhle.
40 m	80—100		
48 m	80—90		Reizung des Splanchnicus bei RA 100 ohne Erfolg.
49 m	80—90	58	
50 m	80—90		Mehrfache Reizung des Splanchnicus bei RA 40 ohne Erfolg.
	80—90		
51 m	80—90		
52 m	80—90	122	
53 m	80—90		Reizung bei RA 0 ohne Erfolg bei eröffneter Bauchhöhle.
	80—90		
54 m	80—90		
55 m	60—10		Herzperistaltik.
56 m	0	0	Thier stirbt.

Section. Magendarmschleimhaut in hohem Grade geröthet und geschwollen. Unter dem Endocard des linken Ventrikels Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass in der That das Absinken des Blutdruckes bei der Urechitesvergiftung nicht lediglich auf eine Schwächung des Herzens bezogen werden darf, sondern dass gleichzeitig der Splanchnicus, d. h. der vasomotorische Nerv der Darmgefässe seinen Tonus verliert, so dass starke Reizung desselben weder eine Steigerung des Blutdruckes noch ein Abblassen der entzündlich gerötheten Därme zur Folge hat. Diese Splanchnicuslähmung tritt schon vor der Vaguslähmung ein, kann also nicht als agonales Symptom gedeutet werden.

Wir haben das Ergebniss der nachstehenden Versuche schon vorwegnehmen müssen, um die Blutdrucksverhältnisse verständlich zu machen, müssen aber jetzt die Einzelheiten dazu nachtragen.

Das anfängliche Steigen und spätere Sinken des Blutdruckes könnten zu der Annahme Veranlassung geben, dass vielleicht die Ursache dafür im peripheren Gefässsystem zu suchen sei. Um mir über diesen Punkt Klarheit zu verschaffen, wandte ich die beiden von Kobert[1]) und Thomson[2]) angegebenen Methoden an, nämlich die Durchströmung des Froschkörpers und einzelner überlebender Warmblüterorgane.

a) Zu meinen Froschdurchströmungen benutzte ich den von Thomson in seiner Arbeit genau beschriebenen und abgebildeten

[1]) Kobert, Ueber Beeinflussung der peripherischen Gefässe durch pharmakologische Agentien. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 22, p. 77.

[2]) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharm. Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

Apparat, und als Durchströmungsflüssigkeit eine Mischung von 800 Th. einer 0,75%igen Kochsalzlösung und 200 Th. der Sidney-Ringerschen Lösung, deren Zusammensetzung Thomson angibt. Die Frösche wurden theils curarisirt, theils wurde ihnen das Centralnervensystem mit einem glühenden Drahte zerstört. Meine ersten Versuche, die ich mit dem in Natriumcarbonat gelösten Glycosid anstellte, ergaben eine deutliche Verengerung der Gefässe; doch bald überzeugte ich mich, dass diese Verengerung lediglich durch den Alkaligehalt bedingt ist, durch welchen wahrscheinlich eine Quellung der Gefässintima mit consecutiver rein mechanischer Beeinträchtigung der Ausflussmenge zu Stande kommt. Im Einklang damit stand, dass sowohl die Urechitsäure als auch das Urechitin, sobald beide in Alkohol gelöst der Durchströmungsflüssigkeit hinzugefügt wurde, keinen Einfluss auf die peripheren Gefässe auszuüben im Stande waren. Alkohol hat nämlich, wie Kobert[1]) fand und wie Willenz[2]) bestätigte, in kleinen Dosen merkwürdiger Weise keinen Einfluss auf die Breite des Blutstromes überlebender Organe. Von den recht zahlreichen Versuchen genüge es den nachfolgenden anzuführen.

Versuch 26.

Einer Temporaria wird durch einen Scheerenschnitt ganz hoch oben die Medulla durchtrennt und das Rückenmark so wie das Gehirn durch Einbohren eines glühenden Drahtes zerstört. Jetzt wird ein Herzfenster mit Schonung der Armgefässe angelegt und eine feine Glaskanüle durch den geöffneten Ventrikel hindurch in den Bulbus Aortarum eingeführt und eingebunden. Durch einen Schnitt werden die Vorhöfe weit geöffnet. Der Frosch wird lose auf dem Froschbrettchen befestigt, dieses schräg in einen Glastrichter gestellt und die vorher gefüllte Herzkanüle unter Vermeidung von Lufteintritt mit dem Röhrensystem des Apparates in Verbindung gesetzt. Die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Ausflussmengen (Q.) sind in Cubikcentimetern pro Minute zu verstehen.

T.	Q.	Es strömt durch
4 h 22 m — 26 m	je 5,5—6	Normale Flüssigkeit.
4 h 27 m — 32 m	je 5,5	Urechitsäure 1 : 50000.
4 h 33 m — 36 m	je 6—6,5	Normale Flüssigkeit.
4 h 37 m — 41 m	je 5—6,5	Urechitsäure 1 : 25000.
4 h 42 m — 44 m	je 6	Normale Flüssigkeit.
4 h 45 m — 48 m	je 6	Urechitsäure 1 : 12500.
4 h 49 m — 51 m	je 5,5—6	Normale Flüssigkeit.
4 h 52 m — 57 m	je 6—6,5	Urechitsäure 1 : 1300.
4 h 58 m — h	je 6	Normale Flüssigkeit.
5 h 1 m — 10 m	je 6—6,5	Urechitsäure 1 : 306.

[1]) Kobert, l. c.

[2]) G. Willenz, Zur pharmak. experim. Untersuchung des Naphtols und der β-Oxynaphtolsäure. Therap. Monatshefte Bd. **2**, p. 70 und 117.

An Fröschen mit nicht zerstörtem Nervensystem war das Ergebniss ein ganz ähnliches, womit bewiesen ist, dass unsere zwei Gifte auf die Frosch-Gefässe an sich weder einen erweiternden noch einen verengernden Einfluss ausüben.

b) Da es Substanzen gibt, welche auf die Froschgefässe ohne deutliche Einwirkung sind, und dennoch die Warmblütergefässe beeinflussen, so war ich genöthigt, auch Experimente an isolirten Organen von Warmblütern anzustellen.

Zu diesen Versuchen benutzte ich den von Kobert und Thomson angegebenen Apparat und als Organ Kalbsnieren, die von frischgeschlachteten Thieren noch warm gebracht und sogleich verwendet wurden. Als Durchströmungsflüssigkeit diente das defibrinirte Blut desselben Thieres. Es würde mich zu weit führen, die Technik und den Apparat bis ins Detail zu beschreiben, darum verweise ich den Leser auf die entsprechenden Arbeiten von Kobert und Thomson, bei welchem letzteren einer genauen Beschreibung auch eine Abbildung hinzugefügt ist. Der viel complicirtere Apparat, welcher neuerdings in Strassburg zu solchen Durchströmungen angewandt wird, war zu der Zeit, wo ich arbeitete, noch nicht erfunden.

Auch bei diesen Experimenten verfiel ich anfangs bei Benutzung alkalischer Giftlösungen in denselben Irrthum wie bei den Froschdurchströmungen und überzeugte mich erst bei Anwendung der alkoholischen Urechitsäurelösung, dass die Urechitespräparate auch auf die peripheren Gefässe der Warmblüter keinen Einfluss haben. Von den Versuchen darüber genügt es den folgenden anzuführen.

Versuch 27.

Ganz frische Kalbsniere.

T	Q.	Es strömt durch
3 h 46 m	11	Normales Blut.
47 m	11	
48 m	12	
49 m	14	
50 m	12	
51 m	13	
52 m	14	
53 m	13	
54 m	11	
55 m	12	
3 h 56 m	11	Urechitsäure 1 : 10000 Blut.
57 m	10	
58 m	12	
59 m	12	
4 h	11	
4 h 1 m	12	Normales Blut.
2 m	13	
3 m	12	

T.	Q.	Es strömt durch
4 h 4 m	11	
5 m	11	
4 h 6 m	10	Urechitsäure 1 : 5000 Blut.
7 m	8	
8 m	10	
9 m	12	
10 m	11	
4 h 11 m	10	Normales Blut.
12 m	11	
13 m	9	
14 m	9	
15 m	8	
4 h 16 m	8	Urechitsäure 1 : 1000 Blut.
17 m	7	
18 m	8	
19 m	7	
20 m	7	
4 h 21 m	8	Normales Blut.
22 m	7	
23 m	6	
24 m	5	Das Organ stirbt ab.
25 m	3	
26 m	4	

Das Steigen des Blutdrucks bei der Urechitesvergiftung ist also in der That, wie schon S. 160 angeführt wurde, von den peripheren Vasomotoren der Niere und wohl auch der meisten andern Organe unabhängig, das Sinken aber beruht ausser auf Herzschwäche auch auf Splanchnicuslähmung.

6. Einwirkung auf das Nervensystem.

Obwohl wir im Vorhergehenden schon mehrfach nervöser Symptome Erwähnung gethan haben, ist es wünschenswerth, diese hier nochmals zusammenzustellen und zu ergänzen.

a) Centralnervensystem.

Ob die Urechitespräparate einen Einfluss auf das Centralnervensystem ausüben, können wir nur aus den Thierexperimenten erschliessen, denn Krankengeschichten durch Urechites vergifteter Menschen liegen nicht vor. In dem einzigen Falle, wo Ott experimenti causa einem Menschen sein Fluidextract der Urechites eingab, traten nur

Schwindel und Benommenheit im geringen Grade auf. Das Mittel wurde aber natürlich gleich ausgesetzt.

1. Gehirn. Bei Thieren treten nach meinen Versuchen stets Incoordination und Benommenheit, Schläfrigkeit und Apathie zu Tage, die eine Parese der Grosshirnhemisphären voraussetzen lassen. Von einer vorausgehenden Reizung derselben ist nichts zu bemerken. Krämpfe treten nur im terminalen Stadium auf und sind durch Erstickung bedingt. In der Medulla oblongata lässt sich eine Reizung des Vaguskernes bei Warmblütern annehmen. Die oft auftretende Dyspnöe dürfte durch directe Reizung des Athmungscentrums, manchmal auch durch erhöhte Venosität des Blutes bedingt sein; Lähmung des Athmungscentrums erfolgt erst nach dem Herzstillstand. Das vasomotorische Centrum wird nicht gereizt, es sei denn, dass auch hier der in einzelnen Fällen stark erhöhte Kohlensäuregehalt des Blutes eine Reizung mit gleich nachfolgender Lähmung desselben hervorruft, doch ist dies eine Terminalerscheinung. Das Brechcentrum wird direct durch Urechites beeinflusst, wie wir im Kapitel „über die Beeinflussung des Intestinaltractus“ sehen werden.

2. Das Rückenmark wird bei Fröschen relativ früh beeinflusst; es tritt eine deutliche Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zu Tage, wie aus folgendem Experiment ersichtlich ist.

Versuch 28.

Zwei grossen Fröschen von gleichem Gewicht wird an einem Tage durch einen Scheerenschnitt unter Vermeidung von Blutung das Gehirn vom Rückenmark getrennt. Nach 24 Stunden haben sich beide erholt. Jetzt bekommt der eine 0,4 mg Urechitglycosid subcutan, der andere dient zur Controle. Als Reiz wird eine verdünnte Schwefelsäure gebraucht, in welche die Hinterbeine eingetaucht werden, bis eine Zuckung erfolgt. Sodann wird der Frosch in reines Wasser eingetaucht und abgespült.

Vergifteter Frosch		Control-Frosch
2 h 40 m	Reflex vor der Vergiftung in 3 Secunden.	Reflex in 3 Secunden.
45 m	Injection von 0,4 mg Urgl.	
3 h	Fibrilläre Zuckungen.	„ „ 3 „
5 m	Reflex in 7 Secunden.	„ „ 3 „
15 m	„ „ 7 „	
25 m	„ „ 60 „	„ „ 3 „
30 m	Erst bei Betupfung mit officineller Schwefelsäure erfolgt ein träger Reflex.	„ „ 3 „
45 m	Kein Reflex mehr, selbst nicht bei Anwendung der concentrirten Schwefelsäure. Herz schlägt aber noch.	„ „ 3 „

Dieser Versuch in Verbindung mit den Versuchen 1—3 zeigt, dass die Reflexe bei unserer Vergiftung ausnahmslos stark herabgehen und zwar unabhängig vom Gehirn. Da eine cocaïnartige Wirkung auf die Enden der sensibeln Nerven an der

Zunge und am Katzenauge nicht nachgewiesen werden konnte, muss es sich um centrale Herabsetzung der Reflexthätigkeit im Rückenmark handeln. Mit Rücksicht darauf liess sich nun ausnahmslos noch Folgendes constatiren. Wurde nämlich bei einem Reflexfrosche vor der Vergiftung mit unsern Substanzen die eine hintere Extremität mit Ausnahme des Ischiadicus unterbunden, derselbe durchschnitten und nach der Vergiftung sein centraler Stumpf mittels eines Inductionsstromes gereizt, so trat in einem gewissen Stadium auch bei den stärksten Strömen keine Abwehrbewegung oder Zuckung im anderen Beine auf, obwohl zu dieser Zeit sich durch Reizung der Rückenmarks durch die Rückenhaut hindurch mit mittelstarken Strömen noch kräftige Zuckungen in der vergifteten hinteren Extremität hervorrufen liessen. Dies Verhalten spricht für eine aufgehobene resp. herabgesetzte Querleitung des Rückenmarks bei noch erhaltener Längsleitung, wodurch die herabgesetzte Reflexerregbarkeit genügend erklärt ist.

Ott nimmt, weil er weder eine Lähmung der motorischen noch der sensiblen Nerven fand und die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit auch bei decapitirten Fröschen eintreten sah, eine Lähmung der sensiblen Spinalganglien an. Meiner Ansicht nach lässt sich aus meinen und seinen Experimenten nur auf aufgehobene Querleitung schliessen. Ob es sich dabei um eine Anhäufung von Widerständen in den Leitungsbahnen des Rückenmarks in dieser Richtung oder um eine Parese der Ganglien handelt, ist schwer zu entscheiden.

Bei Warmblütern konnte ich nur im terminalen Stadium ein Erlöschen der Reflexe constatiren. Bei Katzen, denen ich das Rückenmark durchtrennte, machte es auf den ersten Blick den Eindruck, als ob es zu einer Reizung und Erhöhung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks durch das Gift komme, da die unterhalb des Schnittes liegenden Theile spontane Bewegungen ausführten, doch könnte dieser Umstand freilich auch auf den durch Blutung und das Trauma hervorgerufenen Reiz zurückzuführen sein. Andernfalls würde es sich wie beim Vagus und bei der Herzmusculatur darum handeln, dass bei Warmblütern der am Frosch sofort auftretenden Lähmung eine Reizung vorhergeht.

b) Peripheres Nervensystem.

Sowohl bei Kalt- als auch bei Warmblütern liess sich kein Einfluss auf die sensiblen peripheren Nerven constatiren, gleichgültig, ob die Vergiftung eine allgemeine oder eine locale war. Nur wenn im terminalen Stadium die Reflexe erloschen sind, reagiren die Thiere nicht, doch muss sich dies, wie schon erörtert ist, durch eine centrale Lähmung erklären.

Auf die motorischen Nerven liess sich weder bei indirecter noch auch bei directer Applicationsweise unserer Gifte ein Einfluss finden, wie aus Folgendem hervorgeht. Durch die Reizung des in Urechitglycosidlösung längere Zeit liegenden Froschischiadicus lassen sich bei gleicher Reizstärke ebensostarke Zuckungen des Unterschenkels erzielen wie durch die Reizung eines in physiologischer Chlornatriumsodalösung liegenden Controllnerven. Ebensowenig lässt sich ein Unterschied in der zu einer Zuckung erforderlichen Reizgrösse constatiren, wenn man

bei einem Frosche die Ischiadici freilegt und den einen Oberschenkel vor der Vergiftung abbindet.

Ich habe nur noch ein hierher gehöriges Symptom zu erwähnen, das von meinen Vorgängern eine verschiedene Deutung erfahren hat, ich meine die sehr häufig auftretenden fibrillären Muskelzuckungen. Ott führt sie auf eine centrale Ursache zurück, weil er sie bei decapitirten Fröschen ausbleiben sah; Vowinckel nimmt eine Reizung der Endigungen der motorischen Nerven an. Nach meinen Beobachtungen muss ich Vowinckel beipflichten. Bei Fröschen tritt übrigens dies Symptom überhaupt sehr inconstant auf. Bei Warmblütern dagegen fehlt es nie, und selbst bei denjenigen, wo das Rückenmark durchschnitten wurde, ist es auch unterhalb des Schnittes zu beobachten. Bei vor der Vergiftung stark curarisirten Thieren treten die fibrillären Muskelzuckungen nicht auf, und lassen sich bei durch Urechites vergifteten nicht curarisirten durch Curare beschwichtigen. Am wahrscheinlichsten handelt es sich also bei unsern Giften um eine Reizung derjenigen peripheren Nervenabschnitte, die durch Curare gelähmt werden.

7. Einwirkung auf den Muskel.

Bei der groben Untersuchungsmethode, bei der man den einen ausgeschnittenen curarisirten Gastrocnemius des Frosches in Giftlösung, den andern in physiolog. Kochsalzlösung legt und die zu einer Zuckung erforderliche Reizstärke am Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparate abliest, habe ich keine Beeinflussung der Erregbarkeit der Muskelsubstanz durch unsere Gifte finden können. Selbst noch nach einer Stunde waren die beiden Muskel in gleichem Grade erregbar. Dieses Factum, das scheinbar mit dem bekannten Harnack'schen Satze, dass alle Brechmittel die Leistungsfähigkeit der Muskeln herabsetzen, im Widerspruche steht, würde sich wahrscheinlich anders gestalten, wenn man zur Untersuchung der Muskelarbeit eine feinere Methode benutzen würde. So gelang es Prof. Kobert[1]) für einige Brechmittel, die bei grober Untersuchung keine Beeinflussung der Muskelarbeit constatiren liessen, bei Anwendung des Tiegelschen Apparates und des Rosenthal'schen Froschcaroussels, eine solche deutlich zu ermitteln. Die Unterlassung dieser Experimente meinerseits wird Niemanden befremden, der aus der Kobert'schen Arbeit weiss, mit wie grossen Schwierigkeiten man bei der Anstellung solcher Untersuchungen zu kämpfen hat. Mir kam es hier nur darauf an, nochmals darzuthun, dass das oben erwähnte fibrilläre Muskelzucken nicht auf einer Reizung der Muskelsubstanz beruht, sondern nervösen Ursprungs ist.

---

[1]) Kobert, Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie Bd. **15**, p. 22.

8. Einwirkung auf den Intestinaltractus.

Schon bei Betrachtung der äusseren Vergiftungserscheinungen fanden wir viele Symptome, die für eine hochgradige Betheiligung des Intestinaltractus sprechen. So in erster Linie das Erbrechen, das constant auftritt und ganz unabhängig von der Applicationsweise unserer Gifte ist, und der Durchfall.

a) Um die Art und Weise, wie die Urechitespräparate den Brechact hervorrufen, zu analysiren, stellte ich einige Versuche an, deren Protokolle hier folgen sollen. Es handelte sich vor Allem zu ermitteln, ob unsere Gifte durch Reizung der Magenschleimhaut auf den Bahnen des Vagus reflectorisch oder direct das Brechcentrum reizen. In beiden Fällen verläuft der Impuls vermuthlich durch das Rückenmark und durch den Grenzstrang zum Magen, um den Brechmechanismus hervorzurufen, wie es Knaut[1]) für Apomorphin und Lobelin gefunden hat.

Versuch 30.

Katze von 2050 g.

12 h. 10 m. Bilaterale Vagotomie.
13 m. 4 mg Urechitsäure subcutan.
18 m. Katze sehr unruhig, dyspnoisch, beleckt sich.
26 m. Erbrechen. Unruhe.
39 m. Salivation. Fibrilläre Zuckungen.
40 m. Brechbewegungen, wenn auch ohne Erfolg.

Dieser Versuch, der keineswegs allein steht, zeigt, dass die doppelseitige Durchschneidung des Vagosympathicus bei Katzen den Eintritt des Erbrecheus nach Urechitesvergiftung nicht zu verhindern im Stande ist. Damit ist bewiesen, dass unsere Substanzen centrale Brechmittel sind. Dazu stimmt, dass bei nicht vagotomirten Thieren das Erbrechen nach subcutaner und intravenöser Injection von Urechitespräparaten eben so prompt eintritt als nach Einführung in den Magen.

Es galt jetzt nur noch festzustellen, ob Durchschneidung des Rückenmarkes oberhalb des vierten Brustwirbels wie bei Apomorphin und Lobelin das Erbrechen so gut wie ganz aufhebt.

Versuch 31.

Einer Katze von 2000 g wird in der Narcose das Rückenmark in der Höhe des zweiten Brustwirbels kunstgerecht durchschnitten, der Wirbelcanal tamponirt und die Weichtheilwunde verschlossen.

5 h. 40 m. Operation.
6 h. 15 m. Katze vollständig von der Narcose erholt; die hinteren Extremitäten sind gelähmt. Sie bekommt 50 ccm Milch per Schlundsonde.
16 m. Injection von 5 mg Urechitsäure subcutan.

---

[1]) A. v. Knaut, Innervation des Magens Seitens des Rückenmarks in Hinsicht auf den Brechact. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

6 h. 20 m. Katze wäscht sich.
30 m. Zuckende Spontanbewegungen der bis dahin gelähmten hinteren Extremitäten.
7 h. 15 m. Katze schluckt. Salivation, einzelne fibrilläre Zuckungen.
30 m. Injection von 20 mg Urechitsäure.
37 m. Katze wäscht sich. Zuckungen im ganzen Körper.
50 m. Defäcation, starke Salivation. Katze versucht sich mit den Vorderbeinen fortzuschleppen.
8 h. 10 m. Respiration oberflächlich, 34 pro Minute.
20 m. Herzschlag sehr verlangsamt. Katze unruhig, wirft sich umher. Pupillen dilatirt.
24 m. Krämpfe. Tod.

Section. Das Rückenmark vollständig durchtrennt. Unter dem linken Endocard Ecchymosen. Magen und Darm wenig verändert.

Versuch 32.

Katze von 2050 g, wie oben präparirt.

10 h. 15 m. Operation: Rückenmarkdurchschneidung zwischen dem 2. und 3. Brustwirbel.
50 m. 50 ccm Milch per Schlundsonde. Hinterthier ganz gelähmt.
11 h. Injection von 8 mg Urechitsäure subcutan.
13 m. Katze beleckt sich.
18 m. Pupillen mittelweit. Katze wäscht sich.
25 m. Erhöhte Reflexe in den gelähmten hinteren Extremitäten; einzelne fibrilläre Zuckungen daselbst.
31 m. Katze sehr unruhig. Salivation.
38 m. Einige Brechbewegungen, aber ohne Erfolg.
45 m. Unruhe. Fibrilläre Zuckungen.
57 m. Defäcation.
12 h. 13 m. Tod unter Krämpfen.

Section. Das Rückenmark vollständig durchschnitten. An den einzelnen Organen keine deutliche Veränderung zu bemerken.

Versuch 33.

Katze von 3100 g.

11 h. 30 m. Rückenmarkdurchschneidung in der Gegend des 2. und 3. Brustwirbels.
12 h. 40 m. 50 ccm Milch per Schlundsonde.
46 m. 3 mg Urechitsäure subcutan.
3 h. 15 m. Kein Erbrechen bis jetzt, ja nicht einmal Versuche dazu.
15 m. 30 ccm Decoct aus Urechiteskraut (1 : 100) per Schlundsonde.
22 m. Dyspnöe. Tod unter Krämpfen, ohne dass Erbrechen aufgetreten wäre.

Section. Das Rückenmark vollständig durchtrennt. Bei der Herausnahme zuckt das Herz noch; Magen und Darm wenig injicirt.

Diese Versuche genügen, um zu zeigen, dass bei Durchtrennung des Rückenmarks zwischen zweitem und drittem Brustwirbel das Erbrechen nach subcutaner Injection unserer Gifte nicht zu Stande kommt; höchstens kommen vereinzelte unvollkommene Brechbewegungen vor. Damit ist bewiesen, dass die Bahn, auf welcher der Brechreiz vom Centrum zum Magen verläuft, bei den Urechites-

substanzen wie bei Apomorphin und Lobelin durch das obere Brustmark verläuft.

Nebenbei haben unsere Versuche noch gezeigt, dass der Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, von welcher S. 166 die Rede war, bei Warmblütern wahrscheinlich eine Reizung des Rückenmarks vorhergeht, welche zu gesteigerter Reflexerregbarkeit, ja zu spontanen Zuckungen führen kann. Bei Kaltblütern tritt wie in zwei anderen Beziehungen (vergl. S. 166) auch hier gleich das Depressionsstadium auf ohne vorhergehende Excitation.

Gehen wir nun noch auf die den Magendarmcanal betreffenden Versuche meiner Vorgänger kurz ein.

Da bei Vergiftung mit Urechites constant eine Vagusreizung zu Stande kommt, so nahm Vowinckel an, dass vielleicht das Erbrechen durch eine Reizung der Endigungen des Magenvagus und dadurch bedingte reflectorische Erregung des Brechcentrums zu erklären sei. Um darüber ins Klare zu kommen, injicirte er einem Thiere, das er mit Urechites vergiftet hatte, Atropin, um die Vagusenden zu lähmen. Das Thier erbrach nichtsdestoweniger. Dies stimmt zu meinen Versuchen und ergibt aufs Neue, dass die Urechitespräparate zu den sogen. centralwirkenden Brechmitteln zu zählen sind. Die unvollkommenen Brechbewegungen in Versuch 33 sprechen nicht dagegen, erstens weil sie ganz schwach und erfolglos blieben, zweitens weil sie so spät nach der Injection auftraten. Es mag sein, dass durch unsere Gifte nach längerer Zeit auch in dem vom Centrum getrennten Magen Brechbewegungen ausgelöst werden können; dies geschieht aber ebenso manchmal auch durch Apomorphin.

b) Zur Lösung der Frage, welchen Einfluss die Urechitespräparate auf die Darmbewegungen haben, nahm ich folgende Experimente vor.

Versuch 34.

Katze von 2000 g, tracheotomirt; die Jugular-Vene freigelegt, mit einer Venenkanüle versehen. Curareinjection, künstliche Athmung. Durch einen Schnitt von der Symphyse bis zum Processus xiphoideus in der Linea alba werden die Darmschlingen sichtbar gemacht und das Thier sofort in einen mit Glasplatten bedeckten auf 38—39° C. erwärmten doppelwandigen feuchten Wärmekasten gebracht. Magen fast leer.

12 h. 31 m. Darm liegt in Ruhe seit 10 Minuten.
32 m. 2 mg Urechitsäure intravenös.
39 m. Darm ist in Ruhe geblieben; Magen zeigt Antiperistaltik.
45 m. Starke Pulsation der Darmgefässe; Darm liegt im Uebrigen ruhig. Katze bewegt sich. Neues Curare.
50 m. Tod. Darm in Ruhe, fängt aber postmortal an sich stark zu bewegen.
Section: Nichts Abnormes zu finden.

Versuch 35.

Hund von 3500 g, ebenso wie die Katze des vorigen Versuches präparirt. Thier nüchtern.
11 h. 39 m. Darm in Ruhe seit längerer Zeit.

40 m. 2 mg Urechitglycosid. } Magen nicht sichtbar;
50 m. 4 mg Urechitglycosid. } Därme liegen ruhig.
56 m. Pulsation der Arterien; Puls enorm verlangsamt.
12 h. 6 m. 4 mg Urechitglycosid.
11 m. Stärkste Pulsverlangsamung; pro Minute nur 24 Pulse. Langsame Darmbewegungen treten auf.
12 m. 10 mg Atropin in die Halsvene.
13 m. Aufhören der Darmbewegung. Puls 150.
14 m. Darmruhe.
19 m. 4 mg Urechitglycosid in Blut.
20 m. Darmbewegung langsam und schwach.
22 m. Puls 120.
28 m. Puls nicht mehr zu fühlen.
35 m. Tod.

Section: Herz in Mittelstellung. Unter dem linken Endocard zahlreiche ausgedehnte Ecchymosen. — Die Schleimhaut des Darmes stellenweise dunkelroth, im Lumen des Darmes viel Flüssigkeit.

Diese Versuche zeigen, dass man am curarisirten Thiere bei 1—2stündiger Vergiftung wohl Antiperistaltik des Magens, aber nur geringfügige Darmbewegungen wahrnehmen kann, die noch dazu durch Atropin noch mehr vermindert werden können.

Vowinckel, der einige solche Experimente in seiner Dissertation erwähnt, dei denen er nach Eingabe der Urechites eine stark vermehrte Peristaltik beobachtet haben will, sagt auf p. 48: „Wie schon erwähnt, ergeben Sectionen an der Urechitesvergiftung zu grunde gegangener Thiere keine krankhaften Veränderungen der Darmschleimhaut. Man muss daher die häufigen, auch bei Kaninchen oft breiigen Defäcationen einzig und allein auf die vermehrte Peristaltik schieben, gegen welche man gleichfalls mit Atropin erfolgreich vorgeht". Vowinckel hat also keine Darmentzündungen wahrgenommen. Auch Ott sind keine krankhaften Veränderungen am Darme aufgefallen, ausser einer krampfhaften Zusammenziehung desselben in der ganzen Länge. Dies befremdet mich um so mehr, als wir bei fast jeder Section von Thieren, wo die Vergiftung chronisch oder subacut verlief, so hochgradige Veränderungen an der Darmschleimhaut fanden, dass man eine Arsenikvergiftung vor sich zu haben glauben konnte. Von einer Zusammenziehung des Darmes haben wir nie etwas gesehen, und zwar weder bei den protrahirten, noch bei den eben angeführten ganz acuten Vergiftungen, wo doch der Darm freigelegt war. Damit scheint mir die Ansicht von Ott widerlegt zu sein. Aber auch die von Vowinckel muss modificirt werden. Würde die Behauptung Vowinckels richtig sein, so müssten wir bei unseren Versuchen 34—35 eine viel lebhaftere Darmperistaltik haben sehen können; bei Versuch 34 blieb sie jedoch vollkommen aus und im Versuch 35 trat sie selbst bei sehr starker Giftdosis nur schwach hervor. Darum scheint mir die Annahme richtiger, dass, wenn auch beim Darme eine rein nervöse Anregung der Peristaltik, wie sie Vowinckel anzunehmen scheint, in geringem Grade existiren mag, hinsichtlich der intra vitam beobachteten Durchfälle bei länger dauernder Vergiftung das Hauptgewicht immer auf die pathologische Veränderung der Darmschleimhaut

zu legen ist. Diese ruft die Peristaltik hervor. Dem entsprechend waren die Sectionsresultate in dem kurzen Versuch 34 ganz negativ und auch in Versuch 35 nur gering.

Dass man durch Atropin die Darmbewegungen im Stadium der Vagusreizung einigermassen beschwichtigen kann, ist selbstverständlich, da dieses Mittel auch die Wirkung des Vagus auf den Darm aufhebt.

In Bezug auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darme stehen die Urechitespräparate unter den Pflanzengiften namentlich dem Emetin sehr nahe. Podwysotzki in seiner Arbeit über das Emetin[1]) bezeichnet diese Veränderungen ausdrücklich als sehr ähnlich mit denen, wie man sie bei Antimon- und Arsenikvergiftungen findet. Ob diese Darmveränderung auch auf einer Elimination des Giftes in die Darmschleimhaut, wie bei den Metallen, oder, wie es Podwysotzki für Emetin annimmt, nur auf einer vasomotorischen Störung der Darmgefässe, nämlich auf der S. 161 von mir nachgewiesenen Splanchnicuslähmung, beruht, lasse ich dahin gestellt, da der Nachweis weniger Milligramme unserer äussert zersetzlichen Urechitesgiftstoffe im Darminhalt resp. in der Darmschleimhaut mir kaum möglich scheint.

9. Einfluss auf die Speichelsecretion.

Da schon nach oberflächlicher Beobachtung der Vergiftungssymptome die Urechitespräparate einen Einfluss auf die Speichelsecretion auszuüben schienen, so habe ich der Lösung dieser Frage einen besonderen Versuch mit quantitativer Bestimmung gewidmet.

Versuch 36.

Einem Hunde von 3500 g werden unter Vermeidung von Blutung die beiden Whartonianischen Gänge in der Regio submaxillaris aufgesucht und in dieselben dünne Heidenhain'sche Speichelröhrchen eingeführt.

Zeit	Tropfen in der Minute		Bemerkungen
	rechts	links	
12 h 42 m	8	9	Puls 80.
43 m	8	8	
44 m	8	8	2 mg Urechitglycosid intravenös.
45 m	9	8	
47 m	14	14	
48 m	18	18	
49 m	18	18	
50 m	16	16	

[1]) Podwysotzki, Beitrag zur Kenntniss des Emetins. Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. Bd. **13**, p. 231.

Zeit	Tropfen in der Minute		Bemerkungen
	rechts	links	
12 h 51 m	17	16	
52 m	16	17	2 mg Urechitglycosid intravenös.
54 m	16	16	
56 m	18	18	Puls 60.
58 m	19	14	
1 h 1 m	19	19	
3 m	20	20	2 mg Urechitglycosid intravenös.
5 m	20	21	
7 m	22	22	
9 m	19	22	
11 m	20	22	Atropinsulfat 10 mg intravenös.
12 m	0	0	
14 m	0	0	Puls 180.
16 m	0	0	
19 m	0	0	
22 m	0	0	4 mg Urechitglycosid intravenös.
24 m	0	0	Fibrilläre Zuckungen.
25 m	0	0	4 mg Urechitglycosid intravenös.
26 m	2	3	
28 m	2	2	
30 m	2	2	Puls 150.
32 m	2	3	Puls unregelmässig.
33 m	0	0	Krämpfe, Herzstillstand.

Section. Herz in Mittelstellung, mit flüssigem Blut gefüllt. Zahlreiche Ecchymosen im Endocard beiderseits. — Magen und Darm stellenweise injicirt. Darmschleimhaut im oberen Theile stark geröthet und geschwellt. Nieren hyperämisch.

Dieser Versuch zeigt, dass die Speichelsecretion durch das Urechitglycosid ganz beträchtlich gesteigert wird, selbst wenn die Application ins Blut geschieht. Dass bei Einführung in die Mundhöhle eine starke Anregung der Speichelabsonderung eintritt, kann man leicht an sich selbst studiren, und dies ist auch kaum anders zu erwarten, da unser Glycosid ein sehr starkes Bittermittel ist. Die Urechitsäure verhält sich, wie bei anderer Gelegenheit constatirt wurde, sowohl bei Einführung per os als bei Einspritzung ins Blut ganz analog.

Die Anregung der Speichelsecretion vom Blute aus haben unsere beiden Gifte mit dem Pilocarpin und Nicotin gemein, wie denn auch in Beziehung auf den Herzvagus des Warmblüter diese vier Gifte sich sehr ähnlich sind. Sehr interessant war es mir zu constatiren, dass die Wirkung einer enorm hohen Dose von Atropin durch weitere Injection von Urechitglycosid wenigstens soweit aufgehoben werden konnte, dass der Speichel wieder zu tröpfeln begann, wenn auch nicht so reichlich als vor der Atropineinspritzung. Unser Gift hebt also die lähmende Wirkung des Atropins auf die Speichelapparate zum Theil wieder auf.

Ob die Urechitessubstanzen in ähnlicher Weise wie das Pilocarpin auch die Schweisssecretion stark anregen, konnte an Kaninchen und

Hunden nicht festgestellt werden, da diese überhaupt nicht schwitzen. An jungen Katzen liess sich wenigstens an den Pfoten auf der Höhe der Vergiftung allerdings ein Feuchtwerden der Haut constatiren.

10. Antidotarische Wirkung.

Die hochgradige Giftigkeit der Urechites veranlasste schon meine Vorgänger, sich über ein eventuelles Gegenmittel auszusprechen. Ott schlägt die Digitalispräparate vor, indem er hofft, durch diese den gesunkenen Blutdruck im zweiten Stadium unserer Vergiftung wieder heben zu können. Nach eingehenden Versuchen von Prof. Kobert ist dies nicht möglich, da sich ein Wiederansteigen des Druckes nur bei Dosen der Digitalissubstanzen einstellt, welche an sich äusserst gefährlich sind. Auch mit Helleboreïn war nichts auszurichten. Uebrigens musste schon a priori der Ott'sche Vorschlag als ein sehr unglücklicher bezeichnet werden, wie aus den S. 148 gemachten Angaben hervorgeht.

Vowinckel proponirt, von einer theoretischen Betrachtung ausgehend, das Atropin als „physiologisches Antidot" bei Urechitesvergiftungen. Seine Versuche fielen in der That in diesem Sinne aus. Dass man einige Symptome, wie z. B. die Salivation, die Durchfälle und die Pulsverlangsamung durch dieses Mittel verringern kann, ist nach meiner Ansicht vollständig richtig, aber dass die Thiere wirklich grössere Giftdosen vertragen könnten, und dass man durch Atropindarreichung ein Thier retten könnte, scheint mir nach meinen Versuchen unwahrscheinlich. Ich führe zum Belege dafür z. B. Folgendes an.

Versuch 37.

Katze von 2950 g, nicht aufgebunden.

4 h. 23 m. Sie bekommt 4 mg Urechitsäure subcutan.
24 m. Sie bekommt auch 2,5 mg Atropinsulfat subcutan.
35 m. Erbrechen.
50 m. Mehrmaliges Erbrechen, Dyspnöe, Unruhe.
5 h. Noch 5 mg Atropin subcutan.
10 m. Die Katze liegt am Boden; Dyspnöe; Puls 160.
23 m. Status idem; Pupillen dilatirt; fibrilläre Zuckungen.
35 m. Brechbewegungen ohne Erfolg.
6 h. 6 m. Status idem. Katze will sich aufrichten, fällt nieder.
15 m. Tod unter Krämpfe.

Section: Herz in Mittelstellung. Blut flüssig, unten im linken Endocard Ecchymosen. Darm stellenweise injicirt.

Der Versuch zeigt, dass eine erhebliche Abnahme der Giftigkeit unserer Urechitessubstanzen durch gleichzeitige Atropindarreichung nicht erreicht wird. Immerhin müsste man doch vorkommenden Falls bei leichter Urechitesvergiftung von Menschen Atropin darreichen, um einige lästige Symptome zu beseitigen oder wenigstens zu mindern.

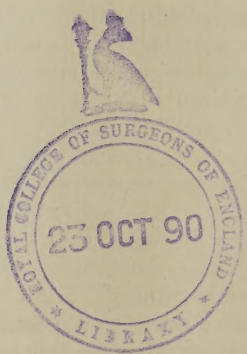
Die Ansicht Vowinckel's, dass Urechites ein „physiologisches Antidot" bei Curarevergiftung sei, kann ich nach meinen Beob-

achtungen nicht bestätigen. Bei curarisirten Thieren spielten sich in meinen Versuchen bei Darreichung von Urechitespräparaten die beiden Vergiftungsprocesse ungehindert neben einander ab, nur traten keine fibrillären Muskelzuckungen auf, wie schon S. 167 bemerkt wurde. Eine auch noch so leichte Curarisirung durch Urechitespräparate aufzuheben ist mir nie gelungen.

II. Therapeutisches.

Es erübrigte wohl, nachdem ich in toxikologischer Hinsicht die Urechitessubstanzen geprüft habe, therapeutische Versuche damit anzustellen. Bis jetzt hat nur Ott an einem gesunden Menschen mit seinem Fluidextract Versuche angestellt und hat folgende Symptome verzeichnet: Gefühl von Constriction des Schlundes und Schwellung dieser Theile, Pulsverlangsamung, Schwindel, Nausea, Speichelfluss, Erbrechen mit Brennen im Oesophagus, endlich Diarrhöen. Nach den bei den Thierexperimenten gewonnenen Ergebnissen konnte ich mich jedoch nicht entschliessen, Versuche am Menschen anzustellen, zumal sich auch theoretisch nicht ableiten liess, in welchen Krankheitsfällen man Urechites suberecta therapeutisch sollte mit mehr Vortheil als andere Mittel anwenden können. Als Brechmittel, Laxans und als Herzmittel steht es den schon bekannten entsprechenden Mitteln zum Theil nach und kann sie nicht ersetzen. Als Ersatzmittel der Ipecacuanha liesse sich unsere Droge wohl verwenden, wenn sie nur nicht so giftig wäre. Auch ihre schnelle Zersetzlichkeit ist therapeutischen Versuchen nicht günstig. Zur Ueberzeugung gelangt, dass der Urechites suberecta leider nur ein rein toxikologisches Interesse zukommt, war ich daher genöthigt, den therapeutischen Theil meiner Arbeit fallen zu lassen. Wie so viele Vertreter der Klasse der „Hundsgiftgewächse“ ist sie ein gefährliches Gift, welches in keine der bisher bekannten pharmakologischen Gruppen ganz hineinpasst und gerade dadurch für die Pharmakologie von Interesse bleiben wird. Die Ansicht von Cloëtta-Filehne[1]), dass unser Mittel dem Physostigma venenosum absolut gleich wirke, kann ich nicht für richtig anerkennen. Ein Vergleich der Urechitesgifte mit anderen Bittermitteln findet sich im zweiten Bande der historischen Studien unserer Institutes (Halle-Saale, Tausch und Grosse, 1890), so dass ich hier nur darauf zu verweisen brauche.

[1]) Lehrbuch der Arzneimittellehre IV. Aufl., 1887, p. 80; auch die V. Auflage enthält dieselbe Angabe.


ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
23 OCT 90
LIBRARY